

**DIE REAKTION DES
HYPOPHYSEN-NEBENNIERENRINDENSYSTEMS
AUF BÄDERREIZE IM VERGLEICH ZUR
APPLIKATION VON
EINEM SYNTHETISCHEN ACTH**

120,

Friedrich Wieland

1976

Aus dem Kreiskrankenhaus Starnberg
Direktor: Prof. Dr. K. Stuhlfauth

DIE REAKTION DES HYPOPHYSEN-NEBENNIERENRINDEN-
SYSTEMS AUF BÄDERREIZE IM VERGLEICH ZUR
APPLIKATION VON EINEM SYNTHETISCHEN ACTH

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von



vorgelegt von
Friedrich W i e l a n d
aus Ingelheim

München 1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Stuhlfauth

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.10.1976



Meiner Mutter gewidmet

INHALT

Seite

A)	EINLEITUNG	1
B)	ALLGEMEINE UND SPEZIELLE BÄDERWIRKUNG	2 - 14
C)	NATÜRLICHES UND VOLLSYNTHETISCHES ACTH	15 - 22
D)	PROBANDEN UND METHODIK	23 - 29
E)	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	30 - 44
F)	DISKUSSION	45 - 55
G)	ZUSAMMENFASSUNG	56
H)	LITERATURVERZEICHNIS	57 - 63



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553810_0026

A) EINLEITUNG

Das Nebennierenrindenhormon Cortisol fand erstmals im Jahre 1948 seine therapeutische Anwendung. Anfänglich als "Wundermittel" gegen chronische Polyarthritiden gepriesen, zeigten sich bald schwerwiegende Nebenwirkungen. Noch heute sind Ulcus pepticum und gastrointestinale Blutungen, sowie Hautatrophie, Myopathie und Osteoporose als Folgen des Katabolismus, gefürchtete Begleiterscheinungen der Cortisonbehandlung.

15 Jahre später wurde zum ersten Mal das die körpereigene Cortisolproduktion stimulierende adrenocorticotrope Hormon (ACTH) synthetisiert. Im Zusammenhang mit dem Regelkreis Hypothalamus - Hypophyse - Nebennierenrinde nimmt es eine zentrale Rolle ein. Neue Wege der Therapie boten sich an. Aber immer noch, jedoch bedeutend seltener als bei Corticoiden, treten Magenbeschwerden, Ulcusperforationen und Blutungen des Verdauungstraktes auf.

Auf Grund der Verbesserung des klinischen Bildes rheumatischer Erkrankungen, die sich auch besonders unter Schwefel- und Moorbädertherapie zeigt, tauchte die Frage nach dem Einfluß dieser Behandlungsform auf den Steroidhormonhaushalt auf.

In der vorliegenden Arbeit soll der postulierte Einfluß von Bädern auf die Sekretionsleistung der Nebennierenrinde im Vergleich zur Wirkung von synthetischem ACTH untersucht werden.

B) ALLGEMEINE UND SPEZIELLE BÄDERWIRKUNG

I. Geschichte der Balneologie

Von den ionischen Griechen wurde in Pergamon schon im siebten vorchristlichen Jahrhundert die ersten Bauten des Asklepios-Heiligtums errichtet. In der in den folgenden Jahrhunderten hier entstandenen Behandlungsstätte wurden neben suggestiven Methoden auch Bäder und Waschungen therapeutisch gebraucht. In Epidaurus, der berühmtesten Kuranstalt des klassischen Altertums, ging die Krankenbehandlung auf ähnliche Weise vor sich. Auch heute noch zeugen die Ruinen der Thermen von Bajae und Cumae, aber auch von Aachen und Badenweiler von der hohen Badekultur der alten Römer. (19)

Die historisch erste, sicher bekannte balneologisch-therapeutische Tat geschah in Ägypten. Priester der Isis rieten Euripides, der sich in Begleitung von Plato auf einer Ägyptenreise befand, zur Heilung seines dort aufgetretenen Leidens eine Badekur im Meer an. Durch diese Meerkur, d.h. durch den Gebrauch von Seebädern, wurde der große Dichter geheilt. (29)

Bestimmte Quellen wurden auch im mitteleuropäischen Raum von altersher zu Heilzwecken benutzt. Es handelte sich um Brunnen mit besonderen Eigenschaften, wie etwa eigentümlicher Schwefelgeruch, saurem oder bitterem Geschmack, manchmal auch war es das Brodeln des in ihnen enthaltenen Kohlensäuregases, durch die man auf sie aufmerksam wurde. Anfänglich nur von den Einwohnern der Umgebung gebraucht, erfreuten sich die Heilquellen im 14. Jahrhundert immer größer werdender Beliebtheit. Von Badereisen der damaligen Fürstlichkeiten wird schon zu dieser Zeit berichtet. 100 Jahre später war ein Besuch der Quellen auch für

begüterte Bürgerliche möglich. Nachdem zuerst nur die naturwarmen Quellen besucht wurden, ging man später dazu über, auch kühl aus dem Boden tretende Mineralquellen künstlich zu erwärmen und zum Baden zu verwenden.

Günter von Andernach, Lehrer des Vesalius, schreibt im Jahre 1565, daß bei einer damaligen Kur 100 Stunden Badezeit und mehr durchaus üblich waren. Diese langen Badezeiten muß man aus der Betrachtungsweise der damals geltenden humoral-pathologischen Medizin sehen, nach der es notwendig war, die im Blut befindlichen schlechten, krankmachenden Stoffe aus dem Körper zu entfernen. Dies geschah, indem man durch Baden einen kräftigen Hautausschlag hervorrief. Man glaubte, daß so die schädlichen Stoffe auf die Haut abgeleitet würden und von dort ausgeschieden werden könnten. Zur Zeit der körperfeindlichen Mystik im ausgehenden Mittelalter kam die Badekur immer mehr in Verruf, denn oft badeten beide Geschlechter recht ungeniert miteinander.

In der Epoche der Renaissance im 16. Jahrhundert erlebte auch die Badekur eine Wiedergeburt. Es finden sich keine Fortschritte und keine Veränderungen gegenüber dem Mittelalter. Die umlaufenden Seuchen im Dreißigjährigen Krieg brachten dann im 17. Jahrhundert die alte Badkur zum Erliegen. Das Baden hatte von da an nur noch eine untergeordnete Bedeutung, bis dann im 18. Jahrhundert der Bauer Vinzenz Prießnitz und im 19. Jahrhundert Pfarrer Sebastian Kneipp ihre Kursysteme der Kaltwassertherapie entwickelten. (19)

Die ersten Moorbäder, die in Deutschland bekannt wurden, führte J. von Heidler zwischen 1815 und 1827 in dem damaligen Marienbad und Franzensbad ein. Es folgten dann die Schwefelmoorbäder von Meinberg. Im Mittelpunkt stand, wie auch heute noch, die Behandlung der Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. (22)

II.-----Allgemeine Wirkungen von Bädern

1) Bäder in der Rheumatherapie

Aus der Heterogenität der Erkrankungen, die unter den Rheumabegriff fallen, läßt sich schon ableiten, daß universelle "Rheumaheilmittel" oder "Antirheumatika" eine Utopie darstellen. Da die Ätiopathogenese der Rheumakerkrankungen nur bruchstückhaft geklärt ist, tritt bei den meisten Erkrankungen eine kausale Therapie zurück. Eine symptomatische Behandlung vor allem durch Heilbäder, die sich gegen Muskelverspannung, Entzündung und Schmerz richtet, ist in vielen Fällen die einzig mögliche. Daneben versucht man, die pathophysiologischen Mechanismen, wie etwa fehlgesteuerte endogene Reaktionen, zu beeinflussen. Als die erfolgreichsten Heilmethoden bezeichnet Marcuse die physikalisch-diätischen. Dabei könnte man am besten die ätiologischen Faktoren ausschalten. Die Bäder wirkten auf dreifache Art: durch die erhöhte Temperatur, durch den chemischen und thermischen Hautreiz und den Massage-ähnlichen Druck (29).

2) Moorthherapie

Bei Moorschwebestoff handelt es sich um eine Suspension von natürlichem Moor oder einer wenig veränderten Zubereitung in Wasser. Zusammen mit verschiedenen Schlammern und Erden wird für sie der Sammelbegriff Peloide verwendet. Laut Definition durch die International Society of medical Hydrology werden hierunter Substanzen verstanden, die in der Natur durch geologische Vorgänge entstanden sind, und die in fein aufgeteiltem Zustand in Form von Bädern und Packungen in der medizinischen Praxis Verwendung finden. Als natürliche Peloide sind solche Substanzen anzusehen, die entweder in dem Zustand angewendet

werden, in dem sie in der Natur vorkommen, oder die einer Zubereitung ohne wesentliche physikalische oder chemische Veränderungen unterworfen sind.

Der Torf stellt die Grundsubstanz, das Moorbad die Behandlungsform dar (36).

Gegenüber Moorbreibädern haben Moorschwebestoffbäder den Vorteil, daß sie überall angewendet werden können, wo eine normale Badeeinrichtung zur Verfügung steht. Ein therapeutischer Vorteil besteht im ständigen Austausch des im Wasser suspendierten Moors mit der Haut. Dieses zeigt einen erheblich stärkeren chemischen Effekt als das Moorbreibad, bei dem während der Anwendung immer die gleiche dünne Moorschicht der Haut aufliegt. Auch ist beim Bad mit Moorschwebestoff die Gefahr von Kreislaufzwischenfällen geringer (39).

Bei dem im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Moorschwebestoffbad liegt folgende Zusammensetzung vor:

Kal. polysulfurat.	4,0 g	
Sulf. collid.	6,0 g	
Moor-Extrakt	40,0 g	stand. auf 13,0 g
		Huminsäure
"Stabilisat"	65,0 g	

Da Huminsäure nur im alkalischen Bereich als Huminat löslich ist, wird das Naturmoor mit der Base Triäthanolamin angeteigt.

Im weiteren taucht für das oben genannte Bad die Bezeichnung Moorbad oder Schwefel-Moorbad auf.

Der therapeutische Effekt von Moorbädern besteht gegenüber anderen Schlamm-, Sand- oder Wasserbädern in ihrer chemischen Wirkung und der damit einhergehenden Wirkung auf Vegetativum und Endokrinum (Hypophyse, NNR und Gonaden).

Erwiesen sind bei kurmäßiger Anwendung von Bädern über längere Zeit vermehrte Cortisonbildung, erhöhte Ausscheidung östrogener Stoffe sowie die Hemmung der Hyaluronidaseaktivität. (39)

Die anfängliche Reaktion des sympathischen Systems, die überschießend als Badereaktion gefürchtet ist, beruht wahrscheinlich auf der Reizung der in der Haut endigenden, vegetativen Fasern. Es folgt dann die typische Antwort der gewünschten parasymphatischen Gegenregulation.

Das klinische Bild der pathologischen Badereaktion (überschießende sympathische Aktivität auf Grund von Bäderreizen) äußert sich in folgenden Symptomen:

1. erhöhte Temperatur
2. klinische Verschlechterung
(akute Gelenkschübe bei Rheumatikern)
3. Senkungsbeschleunigung
4. Abfall der Eosinophilen

Haus und Inama (18) untersuchten die Balneoreaktion bei Durchführung einer Thermalstollenbehandlung. In früheren Untersuchungen fand Haus gelegentlich bei starken Badereaktionen einen Sturz der 17-Ketosteroid- (im folgenden als 17-KS bezeichnet) Ausscheidung(17). Hiller hatte (20) ähnliches beobachtet. Daraus konnte man schließen, daß der Organismus in einen vorübergehenden Zustand der Erschöpfung als Antwort auf die Bäder zu einer relativen Nebennierenrindeninsuffizienz gelangen könnte.

In ihren wiederholten Beobachtungen an Rheumatikern glauben die Autoren jedoch, diese Theorie widerlegen zu können. Sie untersuchten die 17-KS- und Dehydroisandrosteron-Ausscheidung im Harn, Schwankungen der eosinophilen Leukozyten, Insulin- und Adrenalinbelastungen und bestimmten den Grundumsatz.

Bei den Polyarthritikern fanden Haus und Inama einen erhöhten Durchschnittswert gegenüber den Vorwerten der 17-KS-Schwankungen während der Badereaktion.

Keinen Unterschied oder einen geringen Anstieg der Werte zeigten die Bestimmungen bei Patienten mit Morbus Bechterew.

Die anderen untersuchten Parameter bestätigten die Ergebnisse der 17-KS-Bestimmung.

Diese starken Schwankungen waren charakteristisch für die allgemeine Reaktion auf Bäder.

Kam es meist, wie beschrieben, zu einem Anstieg der Werte, so zeigte sich aber bei Patienten mit einem extrem hohen Wert vor Beginn der Badereaktion sogar ein Abfall.

Die Autoren interpretieren ihre Beobachtungen dahingehend, daß es während des Vorgangs der parasympathischen Gegenregulation zu keiner echten Nebennierenrindeninsuffizienz komme, sondern es liege eine Labilität mit verstärkter Antwortbereitschaft auf exogene Reize vor, die sich nicht nur auf das Hypophysen-Nebennierenrindensystem beschränkt, wie etwa Blutzuckeruntersuchungen zu beweisen scheinen. Auf Grund der Periode erhöhter diencephal-hypophysärer Labilität könne es zu überschießenden Reaktionen in verschiedene Richtungen kommen. Darüber hinaus könnte bei den starken Schwankungen der Nebennierenrindenfunktion an eine relative Nebennierenrindeninsuffizienz mit einem Minderangebot aus der Nebennierenrinde (allg. Abk.: NNR) oder einem Mehrverbrauch in der Peripherie gedacht werden.

Diese Befunde treffen sowohl auf Polyarthritiker, auf Morbus Bechterew-Kranke und wahrscheinlich auch auf Patienten mit sonstigen entzündlichen Erkrankungen zu.

Interessant wäre in diesem Zusammenhang auch noch der sogenannte "Deblockierungseffekt" des Gewebes gegenüber Cortison.

In Versuchen mit mehreren differenten Bädern hat Fellingner qualitativ verschiedene, spezifische Stressreaktionen gefunden. Die grundlegende Störung wird nicht wie bei Selye in einer Verschiebung der Hormonbalance gesehen, sondern in einer erhöhten Empfindlichkeit des Gewebes gegenüber NNR-Hormonen, wie Sayer sie beschrieben hat.

Cortison wirkt bei gleichzeitiger Anwendung von Bädern schon in kleinsten Dosen ungleich stärker als ohne Bad. Dieser Deblockierungseffekt wurde in einem Hauttest anhand des beschleunigten Verschwindens einer Histaminquaddel nachgewiesen. Auch war ein verstärkter Heileffekt von Schwefelbädern bei gleichzeitiger, sehr niedrig dosierter Cortisongabe festzustellen. Die Bäderreaktion blieb bei dieser Therapie ganz aus, oder konnte zumindest verkürzt werden (11).

3) Biorhythmik und Bäder

Nach R. Günther, F. Halberg und E. Knapp (15) zeigen lebende Organismen "eine Vielfalt biorhythmischer Phänomene, unter denen tagesrhythmische Veränderungen besonders augenscheinlich sind". Die Autoren sprechen von einem "Circadianrhythmus", einem ungefähr 24-Stunden-Rhythmus. Sie untersuchten bei chronisch Rheumakranken die Beeinflussung durch Balneotherapie. Sie gingen von der Erfahrung aus, daß bei chronisch Kranken Verschiebungen oder Veränderungen der Circadianrhythmik vorliegen können. Die Untersuchungen ließen erkennen, daß die Aktivität des Krankheitsprozesses bei chronisch entzündlichen

Erkrankungen dyschronisierend wirken kann. Es ließ sich durch wiederholte physikalische Therapieeinflüsse eine Synchronisation beweisen. Besonders wird erwähnt, daß dies vor allem für das Hypophysen-NNR-System gilt. Eine Circadianrhythmik der 17-Hydroxysteroid-Ausscheidung bei Polyarthritiskranken fand sich signifikant erst unter Therapieeinfluß. Auf den Sachverhalt der Circadianrhythmik des Plasmacortisolspiegels wird im folgenden Kapitel ausführlich eingegangen.

III.-----Spezielle Wirkungen von Bädern

1) Perkutane Resorption

Nach Adsorption und Absorption durch die Haut gelangen die Moor-Wirksamstoffe ins Blut und verbinden sich mit den dortigen Eiweißkörpern. Es handelt sich hierbei hauptsächlich um Huminsäuren, Aluminium- und Ferrosulfat, sowie um Schwefel, Radon, Jod und CO_2 .

Bekanntlich wurde durch Isotopenversuche vielfach nachgewiesen, daß die in Heißen Quellen gelösten Mineralsalze, bzw. die Ionen, durch lebende Haut resorbiert werden. Die Versuche wurden durchgeführt an Tieren und an Menschen mit den Kationen Na, Ca, Fe, den Anionen Cl, Jodid, Bicarbonat, Sulfat und Sulfid. Allerdings ist die Menge der perkutan resorbierten Ionen bei Badekuren mit ihren relativ geringen Konzentrationsverhältnissen minimal. Am schnellsten gelangen die Gase Kohlensäure und Schwefelwasserstoff zur Resorption. Schwefelwasserstoff wird 150mal so schnell aufgenommen wie Schwefel in Sulfatbindung (7, 8).

Nach Bartelheimer, Doering, Evers, Hartmann und Poliwoda (1) wird der Schwefel hauptsächlich schon in der Haut rasch oxydiert zu Sulfat. Ein Teil dieses Sulfats wird unter Esterbildung zur Chondroitinsulfatsynthese verwertet. Das Mucopolysaccharid Chondroitinschwefelsäure ist bekanntlich Hauptbestandteil von Bindegewebe und Knorpelsubstanz.

Im Gegensatz zu Lotmar, die Mineralbadewasser untersuchte, prüften Gillich und Hartmann (13) Schlamm-bäder. Sie gingen von dem Gedanken aus, daß ein Peloid andere, mit Mineralbädern nicht vergleichbare Badebedingungen schafft. Besonders seine sorptiven Valenzen seien von Bedeutung.

Wie in den oben erwähnten Versuchen wurde auch hier mit radioaktiv markiertem Schwefel gearbeitet. 6 gesunde Probanden im Alter von 20 - 30 Jahren unterzogen sich einem Teilbad eines breiig-konsistenten Gemisches von Trockenschlamm und schwefelwasserstoffhaltigem Mineralbadewasser. Dem Badeschlamm wurde eine Tracerdosis von $2 \text{ }^{00}_{\mu\text{C}} \text{ Na}_2\text{S}^{35}$ zugesetzt.

Die Verfasser fanden ein erstes Maximum der Gesamtradioaktivität im Blut eine Stunde nach Badebeginn, ein zweites nach 24 Stunden. Der erste Anstieg sei durch freies Sulfat bedingt, der zweite hauptsächlich durch eine Zunahme des Estersulfats, z.T. des Neutralschwefels.

Im charakteristischen Verlauf dieser 2-gipfeligen Kurve liegt der Unterschied zu den Untersuchungen mit Mineralbadewasser (1). An der Hautoberfläche konnte (wiederum mit radioaktivem Schwefel) festgestellt werden, daß Moorinhaltsstoffe noch tagelang in der Epidermis verbleiben. So kann es zu lang andauernder Nachresorption kommen, die den Stofftransport durch die Haut während des Bades um ein Vielfaches übersteigt. Dies wäre eine weitere Erklärung für den mehrgipfeligen Verlauf der Resorptionskurve für Schwefel (7).

2) Unspezifische Mesenchymreaktion und Bindegewebsstoffwechsel

Nach neueren Arbeiten von Hauss und Junge-Hülsing ist bei Bindegewebserkrankungen der Stoffwechsel in Grundsubstanz und Fasern des Mesenchyms gestört, was an der Beschleunigung des Sulfateinbaus in die Grundsubstanz und des Prolineinbaus in die Fasern erkennbar wird. Diese unspezifische Mesenchymreaktion auf verschiedene äußere Faktoren und die damit verbundene irreversible Schädigung der mesenchymalen Strukturen kann nach Ansicht der Autoren, infolge eines Gendefekts, Autoimmunisierungsprozesse einleiten. An den Verfahren zur Erkennung von Autoantikörpern wird zurzeit intensiv gearbeitet.

Mukopolysaccharide oder Glykosaminoglykone sind anionische Polymere. Als hochmolekulare Proteinkomplexe kommen sie in den Grundsubstanzen des Bindegewebes vor. Nur die Hyaluronsäure bildet eine Ausnahme, sie kommt in den meisten Geweben frei vor.

Alle anderen Mukopolysaccharid-Proteine besitzen "ein Protein-Rückgrat" (S. 5,32). Davon gehen Polysaccharid-Seitenketten ab. Immunologisch aktiv sind nur die Proteinketten (32).

Meyer (32) beschreibt die Bedeutung der Mukopolysaccharide. Erwähnt sei besonders die Hyaluronsäure und die Proteinpolsaccharide der Chondroitinsulfate 4 und 6. Letztere hängen nach der Meinung des Autors mit der Struktur der Kollagenbündel zusammen. An diesen würden sie sich orientieren und somit geordnet in der Grundsubstanz vorliegen. Damit tragen diese Strukturen auch stark zu den mechanischen Eigenschaften des Bindegewebes bei.

Die schwefelhaltige Hyaluronsäure ist nicht nur Bestandteil der interzellulären Kittsubstanz, sondern sie dient

auch in Gelenken und in den Geweben, besonders den elastischen, als Gleitmittel. Ferner trägt sie zum Turgor der Haut und des Glaskörpers bei (32, 41).

In Bezug auf den Rheumatismus hat die Hyaluronidase besondere Bedeutung, weil sie unter anderem auch das Zellgefüge der Gefäßwände durch Einwirkung auf die Zellkittsubstanz auflockert und die Permeabilität ins Pathologische steigert. So finden wir beim Rheumatismus primär eine erhöhte Hyaluronidaseaktivität bei gleichzeitiger Erniedrigung des Hyaluronidase-Inhibitors Heparin.

Die Hyaluronidase greift in den Stoffwechsel des Chondroitinsulfats ein. Der Abbau dieses Proteinkomplexes wird durch mehrere Enzyme ausgeführt: Zuerst wird Chondroitinsulfat durch Chondroitinsulfat-Sulfohydrolase desulfatiert, dann durch Hyaluronidase zu Oligosacchariden depolymerisiert. Der weitere Abbau zu Monosacchariden erfolgt durch die Glykosidasen β -Glucuronidase und N-Acetyl- β -Glucosaminidase. Der Proteinanteil wird durch Kathepsin D in Oligopeptide gespalten. Eine saure Carboxypeptidase bewirkt den endgültigen Abbau (3, 40).

Eine normale Synovialflüssigkeit verhält sich pathologisch, wenn man kleine Mengen Hyaluronidase hinzufügt. Der Polymerisationsgrad der Hyaluronsäure wird sowohl von der Hyaluronidase als auch von hormonalen Systemen beeinflusst (27).

3) Einwirkung von Bädern auf die Bindegewebsgrundsubstanz

In seinen Untersuchungen an Ratten kam Giordano (14) zu dem Ergebnis, daß balneologische Behandlung eine direkte Wirkung auf den Stoffwechsel der Sulfomukopolysaccharide ausübt.

Mathies (31) untersuchte, nachdem bekannt war, daß das Hyaluronsäuren-Hyaluronidase-System für die Pathologie und Therapie des Rheumatismus von entscheidender Bedeutung ist, ob eine Hyaluronidasehemmung durch Moor möglich ist. Er bediente sich einer Suspension des Neydhartinger Moores und der Methodik des Spreading-Tests.

Er setzte Ratten 35°C warmen Moor- und Wasserbädern aus und bestimmte durch einen Quaddeltest (S. 686, 31) die Hyaluronidasehemmung.

Mathies kam zu dem Ergebnis, daß die von ihm verwendeten Moorschwebstoffbäder eine Hyaluronidasehemmung bewirken.

Die Hyaluronidasehemmung, der ein wichtiger Teil des therapeutischen Effekts antirheumatischer Behandlungsmethoden zuerkannt werden muß, sei an die inkretorische Funktion des Nebennierenmarks mit einer Katecholaminausschüttung gebunden.

Das Maximum der Hyaluronidasehemmung zeigte sich 30 Minuten nach dem Schwebstoffbad mit einer Hemmung von 36,4 %. Nach 150 Minuten läßt sich noch eine Hemmung von 2,1 % nachweisen. Nach dem Wasserbad zeigt sich kein vergleichbarer Effekt.

Speziell in Bezug auf die Rheumatherapie durch Moor-Schwefelbäder sei vermerkt, daß diese hauptsächlich über den Mechanismus einer trophotropen Reaktionslage, d.h. einer erhöhten Östrogenausschüttung, eine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität hervorrufen. Die anfänglich sympathische Phase bei der Bäderbehandlung geht durch Gegenregulation in die gewünschte parasympathische Reaktionslage über. Jedoch sind überschießende sympathische Reaktionen (Badereaktion) als negative Nebenwirkung der Bädertherapie gefürchtet. Aus diesem Grund sind Bäder bei

ausgesprochen exsudativen Stadien, die von vornherein eine hohe sympathische Ausgangslage aufweisen, nicht angezeigt (30).

Zur Funktionsdiagnostik des Hypophysen-NNR-Systems eignen sich im Hinblick auf eine Bädertherapie (der relativen Einfachheit ihrer Bestimmung wegen) besonders die 17-Hydroxy-Steroide (17-OHCS) im Urin. Es werden hierbei nur Cortisol, Cortison und deren in der Leber gebildeten Tetrahydrometabolite erfaßt. Der Normalwert im 24-Stunden-Urin beträgt ungefähr 10 mg/Tag.

Die Bestimmung der 17-KS im Urin eignet sich nicht zur Beurteilung speziell der Corticosteroidproduktion, da nur ein kleiner Teil der 17-KS aus dem Glucocorticosteroidabbau, der größte aber von den Sexualsteroiden abstammt. Dennoch sind auch sie ein Parameter für Vorgänge des Steroidstoffwechsels und zur Beurteilung der Bädertherapie durchaus geeignet, bei der, wie soeben besprochen, auch die Östrogenausschüttung erhöht ist.

C) NATÜRLICHES UND VOLLSYNTHETISCHES ACTH

I. ----- Regelkreis des Hypothalamus -Hypophysen- Nebennierenrinden-Systems

In der Nebennierenrinde werden die Steroide gebildet. Dies sind Corticosteroide, Androgene und Östrogene.

Die physiologisch wichtigsten Corticosteroide sind Aldosteron, Corticosteron und Cortisol. Der Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel sowie der Elektrolythaushalt wird durch sie beeinflusst (44).

Synthetisiert werden die Glucocorticoide Cortisol und Corticosteron in der äußersten Schicht der Nebennierenrinde, der Zona fasciculata. Die größte glucocorticoide Aktivität besitzt das Hauptprodukt der Nebennierenrinde, das Cortisol (Hydrocortison). Es macht 70% der von dieser Drüse sezernierten Hormonmenge aus. Das entspricht einer täglichen Menge von ca. 20 - 25 mg. Beim Übergewichtigen ist dieser Wert ebenso erhöht (42) wie unter Stressbedingungen (9, 44).

Die Cortisolproduktion unterliegt der Stimulierung durch das vom Hypophysenvorderlappen (HVL) sezernierte adrenocorticotrope Hormon, das ACTH (37), ein Polypeptid, bestehend aus 39 Aminosäuren.

Die Bedeutung des Zusammenhangs von HVL und Nebenniere wurde zum ersten Mal 1919 von Simmonds erkannt (21). Er fand, daß es bei einer Zerstörung der Hypophyse beim Menschen zu einer Atrophie der NNR kommt. Smith gelang es 1930, bei hypophysektomierten Ratten durch Hypophysenimplantation einer NNR-Atrophie vorzubeugen (46). Wenig

später konnte mit Hilfe eines Hypophysenextraktes eine NNR-Hyperplasie hervorgerufen werden, bei gleichzeitiger Abnahme des Gehalts an Ascorbinsäure und Cholesterin, was 1944 von Sayers publiziert wurde (38). Erst 1961 war Lee durch neue Extraktions- und Bestimmungsmethoden die vollständige Strukturanalyse des menschlichen ACTH möglich (26).

Außer der direkten Wirkung auf die NNR weist das ACTH auch noch extraadrenale Wirkungen auf. Der melanotrope Effekt rührt von der identischen Aminosäuresequenz 4-10 des MSH (Melanozyten-stimulierendes Hormon) mit der des ACTH her. Beim Menschen wird die MSH-Wirkung jedoch erst unter pathologischen Bedingungen, wie bei Morbus Addison, erkennbar. Weiterhin hat das adrenocorticotrope Hormon auch noch einen lipolytischen Effekt. Freie Fettsäuren treten nach ACTH-Gabe vermehrt im Blut auf. Die genaue Ursache und die Bedeutung dieses Geschehens sind jedoch noch nicht geklärt (28).

Die ACTH-Sekretion wiederum unterliegt der Steuerung eines Hormons (47), des corticotropin-releasing factors (CRF), das von hypothalamischen Zentren freigesetzt wird.

Neueste Untersuchungen über neuroendokrine Reflexe beweisen einen deutlichen psychischen Einfluß auf die Sekretion des Hypophysenvorderlappens (47). Als Beispiel sei die Sekretion von Wachstumshormon nach chirurgischen Eingriffen, Angst usw. erwähnt.

Auch zwischen den Schlafrhythmen und dem Sekretionsmuster des Vorderlappens besteht eine enge Verbindung. Besonders während der R E M - Phasen wird die ACTH-Freisetzung bestimmt.

Überraschend ist die schnelle Reaktion des HVL. Schon wenige Minuten nach einem, z.B. elektrischen Reiz kommt es zu einem Hormonanstieg.

Nicht nur hypothalamische Zentren bestimmen über den Releasing-Faktor die Hormonsekretion der Hypophyse, auch das limbische System übt einen Einfluß aus. Über diese Zentrale scheint das emotionelle Gehirn das "hypothalamisch-hypophysäre Zwischenspiel" (S. 3118) zu kontrollieren (47).

Sowohl ACTH als auch Cortisolspiegel unterliegen rhythmischen Tagesschwankungen (10). Die höchste Konzentration wird zwischen 6 und 8 Uhr gefunden. Sie fällt dann kontinuierlich ab und hat gegen Mitternacht ihren Tiefpunkt erreicht. Von einer erhöhten Cortisolnüchternkonzentration spricht man bei Werten über 20 $\mu\text{g} \%$. Cortisolplasmakonzentrationen unter 5 $\mu\text{g} \%$ wären eindeutig vermindert.

Krieger u.a. stellten fest, daß zu der morgendlichen Spitze des Plasmacortisolspiegels noch weitere "sekundäre" Peaks hinzukommen, die in der Hauptsache gemeinsam mit den Mahlzeiten auftreten. Die Höhe dieser Werte ist starken Schwankungen unterworfen, ihr oszillatorisches Verhalten ist jedoch (wie die gesamte Circadianrhythmik bei Gesunden) nicht an Geschlecht oder Alter der untersuchten Person gebunden (24).

Im Plasma liegt das Cortisol zum größten Teil in gebundener Form vor. Träger ist ein spezifisches Globulin, das "Transcortin" (44). Nur 5 - 10% liegt als freies Cortisol vor und ist scheinbar die biologisch wirksame Form (4, 6). So ergibt sich ein Spiegel von durchschnittlich 8 - 18 $\mu\text{g} \%$ je nach Tageszeit. Die Halbwertszeit von Cortisol beträgt etwa 90 Minuten (2).

Abgebaut werden die Corticosteroide hauptsächlich in der Leber. Fast die gesamten Metabolite sind harngängig (34).

Von den vielseitigen Wirkungen des Cortisols seien nur die auf das hämatopoetische System, die entzündungshemmende und die Wirkung auf Bindegewebe und Haut erwähnt.

Cortisol macht eine Leukozytose mit einer Eosino- und Lymphopenie (12). Lymphatisches Gewebe wird zurückgebildet. Der Abfall der eosinophilen Leukozyten kann als Test für die NNR-Funktion verwendet werden.

Viele entzündliche Prozesse werden durch Glucocorticoide gehemmt (44).

Ständig erhöhte Cortisolspiegel führen zu einer Schädigung der elastischen Fasern, einer Hemmung der Fibroblasten und Rarefizierung der kollagenen Fasern. Die Zahl der Mastzellen sinkt (42).

Corticosteroide bremsen bei therapeutischer Dosierung, d.h. Dosen, die weit über dem physiologischen Hormonbedarf liegen, alle mesenchymalen Reaktionen, wie Entzündungen, Exsudation und Proliferation des Gewebes. Zusätzlich ist ihnen ein unspezifisch antitoxischer und immunsuppressiver Effekt eigen.

Noch ist der genaue Wirkungsmechanismus nicht geklärt. Man nimmt an, daß die Wirkung auf einer Stabilisierung der Zell- und Organellen-Membranen und dem Schutz vor Zerstörung durch Lysosomen beruht (23).

II. Synthese, Pharmakologie und Anwendungsgebiete von vollsynthetischem ACTH (β^{1-24} -Tetracosapeptid)

1) Synthese und Pharmakologie

Die Synthese von vollsynthetischem ACTH gelang R. Schwyzer und H. Kappeler im Jahre 1963 (45). Schon früher hatte sich

herausgestellt, daß für die volle corticotrope Wirksamkeit die artunspezifische Sequenz der Aminosäuren 1-24 entscheidend ist. Bei den Aminosäuren 25-33 liegen (bei einer Gesamtzahl von 39) die genetischen Unterschiede für die verschiedenen Arten von tierischem und menschlichem ACTH. Das synthetische Hormon hat aus diesem Grunde nur 24 Aminosäuren und heißt demnach auch β^{1-24} -Tetracosactrin oder allgemein β^{1-24} -Corticotropin.

Als Proteohormon muß synthetisches ACTH parenteral verabreicht werden. Bei seiner pharmakologischen Charakteristik traten Wirkungen folgender Art zutage (43):

- spezifische ACTH-Wirkung (in vivo an Ratten,
in vitro an Ratten-NNR-
Präparaten)
- Melanophoren-stimulierende Wirkung (Froschhaut)
- allgemeine pharmakologische Wirkungen
(leichte RR-Senkung)

Bei Vergleichsversuchen von synthetischem ACTH und hochgereinigtem, tierischem Corticotropin stellte Landon fest, daß als wirksame Minimaldosis beim Menschen für das synthetische Hormon 3 μ g/Stunde, für das tierische 0,20 IE ausreichten. In 2 Fällen wird eine hyperergische Reaktion auf das natürliche Hormon beschrieben, während β^{1-24} -Corticotropin problemlos vertragen wurde. Die Wirkungsdauer des synthetischen Tetracosapeptids (3-4 Stunden) war bei beiden Applikationsarten (i.v. und i.m.) kürzer als die des tierischen ACTH (bis zu 48 Stunden), was auf die längere Aminosäuresequenzverzögerung der intravasculären Inaktivierung des Letzteren zurückzuführen ist (26).

Jenny bestätigt die volle ACTH-Wirkung für das β^{1-24} -Corticotropin. Nach 6-10-stündigen Infusionen von insgesamt 0,25 mg wird ein Abfall der Eosinophilen bei gleich-

zeitigem Anstieg von 17-KS und 17-OHCS im Urin festgestellt. Bei 5-tägiger, oben beschriebener Behandlung kommt es zu Natriumretention mit entsprechender Wassereinlagerung bei erhöhter Kaliumausscheidung. Sofortige Besserung eines akuten Bronchialasthmas wurde in 3 Fällen erreicht.

2 Patienten, die allergische Reaktionen auf tierisches, gereinigtes ACTH zeigten, konnten mit synthetischem ohne diese Reaktionen weiterbehandelt werden, weshalb der Autor auch generell bei Allergiegefährdeten die Anwendung von vollsynthetischem ACTH empfiehlt (21).

2) Anwendungsgebiete von synthetischem ACTH

Allgemein sei vermerkt, daß die Vorteile einer Therapie mit β^{1-24} -Corticotropin gegenüber einer Cortisonbehandlung auf der geringeren Störung des gesamten Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Systems beruhen (16). Carter berichtet von gesteigerter Stressbarkeit bei Operationen nach vorausgegangener ACTH-Behandlung, was auf eine Anregung des eben genannten Regelkreises schließen läßt. (5) Auch fallen die Komplikationen des Cortisonentzugs-Syndroms bei Tetra-cosactrid weg, da die Reaktionsfähigkeit der funktions-tüchtigen NNR erhalten bleibt.

Mit Erfolg wird synthetisches ACTH bei einigen Fällen von Asthmabronchiale, chronischer Polyarthrit, Hautkrankheiten und neurologischen Erkrankungen angewandt. Hier ist es sogar den Corticoiden überlegen. Bei ausgeprägter Neigung zu Wasser- und Natriumretention, zu Gewichtsanstieg, Hypertonus, sowie Menstruationsstörungen, Virilisierungserscheinungen und Akne sollte man von einer ACTH-Behandlung absehen.

Das Hauptgewicht bei der praktischen Anwendung von β^{1-24} -Corticotropin liegt im Rahmen dieser Arbeit auf dem

Funktionstest der NNR. Ebenso läßt sich die Wirkung von Badern auf das Hypophysen-NNR-System mit der ACTH-Wirkung in Beziehung setzen. Das Plasmacortisol ist hierbei der empfindlichste Parameter, da er direkte Aussagen über die Sekretionsleistung der NNR zuläßt.

Wood stellt in seiner Arbeit über den ACTH-Schnelltest mit β^{1-24} -Corticotropin heraus, daß eine einmalige i.m.-Injektion von 0,25 mg ausreicht, um eine fast maximale Steigerung der Cortisolausschüttung durch die NNR zu erreichen. Das synthetische Polypeptid hat den Vorteil sowohl der chemischen Reinheit als auch der guten und schnellen Resorbierbarkeit (ebenso bei i.m. Applikation). Bei 66 Patienten stieg der Plasmacortisolspiegel von durchschnittlich 14,7 auf 31,4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ mit Abweichungen von 7,5 bis 27,5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Wegen seiner Einfachheit (kurze Dauer von 30 Minuten, nur 2 Blutentnahmen) empfiehlt Wood den Test als gut geeignet zur NNR-Funktionsprüfung (z.B. nach langanhaltender Cortisonbehandlung) sowie als diagnostisches Hilfsmittel zur Aufklärung eines Morbus Addison (49).

Obwohl auch nach Weber (48) ein Kurztest mit einer 2-Wert-Bestimmung (vorher und 30 Minuten nach Injektion) ausreicht, wurde bei der vorliegenden Arbeit zur Sicherheit bei 2 Probanden zusätzlich der 60-Minuten-Wert und bei 4 Probanden auch nach 90 Minuten der Plasmacortisolspiegel bestimmt.

Ausgehend von den aufgezeigten Überlegungen bot sich die Untersuchung des erwähnten Schwefel-Moorbades im Vergleich zu synthetischem ACTH in ihrer Wirkung auf die NNR an. In Anbetracht der schwerwiegenden Nebenwirkungen der Cortisontherapie erscheint es sinnvoll, nach anderen Möglichkeiten zu suchen. Statt exogener Zuführung von NNR-Hormonen bietet sich eine "endogene" Stimulierung der Nebenniere an. Im

Hinblick auf die erwiesene Wirkung von synthetischem ACTH erschien diese Substanz für den Wirkungsvergleich als am besten geeignet. In diesem Zusammenhang sei noch einmal auf die günstigen Resultate einer Kombinationstherapie von NNR-Hormonen und Bädern hingewiesen. Um grundlegend den Sachverhalt der Stimulierbarkeit der NNR durch Bäder zu prüfen, war die getrennte Betrachtung von Bäder- und ACTH-Wirkung angezeigt.

D) PROBANDEN UND METHODIK

I. Probanden

1) Liste der Probanden

Proband	1	männlich	29 Jahre
Proband	2	weiblich	27 Jahre
Proband	3	männlich	25 Jahre
Proband	4	männlich	25 Jahre
Proband	5	weiblich	31 Jahre
Proband	6	weiblich	24 Jahre

2) Schwierigkeiten bei der Untersuchung

Bei den ersten Probanden handelt es sich um Patienten des Kreiskrankenhauses Starnberg.

Proband 1 litt unter Gastritis mit Verdacht auf Ulcus Ventrikuli, und er wurde in diesem Sinne behandelt. Proband 2 unterzog sich wegen Adipositas einer Nulldiät. Dieser zusätzliche Stress dürfte auch die überstarken Reaktionen der Probandin bei den späteren Versuchen erklären.

Bei Proband 3 und 4 (Verfasser dieser Arbeit) war anzunehmen, daß sich der Selbstversuch eventuell als meßbarer Stress auswirken könnte. Es wurden deshalb äußere Faktoren, die eine mögliche psychische Beeinflussung verursachen könnten, bei beiden Versuchspersonen gleich und möglichst gering gehalten.

II. Methodik

1) Aufbau des Versuchs

Die Fragestellung war, ob einmaliges Baden in einem Vollbad

mit Moorbade-Zusatz die NNR zu verstärkter Sekretion anregt.

Die Probanden waren in drei Zweiergruppen eingeteilt.

Gruppe 1 wurde über 6 Tage nach folgendem Schema behandelt:

1. Tag Leerwert Blutentnahme 9 Uhr
2. Tag Leerwert Blutentnahme 9 Uhr
3. Tag Leerbad ohne Moorbade-Zusatz
4. Tag Zwischentag Blutentnahme 9 Uhr
5. Tag Bad mit Moorbade-Zusatz
6. Tag Nachtag Blutentnahme 9 Uhr

An den Badetagen wurde jeweils um 9 Uhr unmittelbar vor dem Bad, dann unmittelbar nachher und eine Stunde später je eine Blutentnahme vorgenommen.

Als Meßparameter für das Ausmaß der NNR-Stimulierung wurde der Plasmacortisolspiegel gewählt.

Zur Kontrolle der Blutwerte sammelten die Probanden der 1. Gruppe ihren 24-Stunden-Urin, aus dem dann die 17-OHCS und die 17-KS quantitativ bestimmt wurden.

Bei den relativ gesunden Patienten war das Urinsammeln problematisch, da sie sich auch außerhalb des Hauses bewegten. So ist wohl auch der extrem niedrige Urinwert des einen Probanden am letzten Versuchstag durch einen Sammelfehler zu erklären. Die Probandin sammelte jedoch zuverlässig.

Nach dieser einwöchigen Versuchsreihe stand fest, daß weitere Urinuntersuchungen nicht mehr nötig waren, da sie keinen Aufschluß über die Stimulierbarkeit der NNR ergaben.

Die Probanden der Gruppe 2 badeten dann wie folgt:

1. Tag Leerbad ohne Moorbade-Zusatz
2. Tag Zwischentag
3. Tag Bad mit Moorbade-Zusatz

Als Ausgangswert diente jeweils der Wert unmittelbar vor dem Bad.

Standardbedingungen für alle Probanden waren 38°C bei Einstieg in das Bad und 20 Minuten Badedauer. Diese relativ lange Badebelastung wurde den Versuchspersonen deshalb zugemutet, um den Stress zu provozieren, der für eine eventuelle Stimulierung der NNR notwendig ist.

Durch die festgesetzte Badezeit, jeweils zwischen 9 und 10 Uhr morgens, waren mögliche circadianrhythmisch bedingte Überlagerungen des Plasmacortisolspiegels besser erkennbar.

Gruppe 3 badete nur an einem Tag.

Die Zeitintervalle für die Blutentnahme nach dem Bad betrugen bei Gruppe 1 eine Stunde, bei Gruppe 2 dreißig Minuten, bei Gruppe 3 je eine Stunde.

Als Beweis für die Stimulierbarkeit der NNR unterzogen sich alle Probanden am Tag nach dem Moorbad einem Test mit synthetischem ACTH.

Die Versuchsbedingungen für den ACTH-Test waren so gewählt, daß sie mit den Badeergebnissen einen Vergleich zuließen. Es wurde um 9 Uhr morgens, also zur gleichen Zeit wie beim Bad, mit dem Versuch begonnen, unmittelbar vorher Blut entnommen, danach intraglütäal ACTH appliziert und 30, 60 und (bei den Probanden 3 - 6) 90 Minuten nachher wieder eine Blutprobe gemacht.

2) Quantitative Steroidbestimmung in Blut und Urin

Die Bestimmung des Plasmacortisolspiegels erfolgte nach der Methode von L. Raith (S. 69,35).

Reagenzien zur Plasmacortisolbestimmung:

radioaktives Cortisol

unmarkiertes Cortisol in 100 ng/ml Äthanol gelöst

Cortisolantikörper

Gammaglobulin (Rind)

Trennungsreagenz für antikörpergebundenes von freiem

Cortisol

Boratpuffer: 0,5 g Borsäure Krist. + 1 ml 1 n Na OH

+ H₂O ad 125 ml

Lösung A:

radioaktives Cortisol, ¹²⁵J-Cortisol

Cortisolantikörper

Gammaglobulin

in Boratpuffer (pH = 8,0)

Extraktion:

Serum, 0,25 ml

absol. Äthanol, 1,0 ml

2 Minuten auf Vortex Rüttler

2 Minuten zentrifugieren

Antigen-Antikörper-Reaktion:

0,5 ml des Extrakts zur Trockne einengen

3,0 ml Lösung A (ca. 5000 IpM) zugeben

1-stündige Rotation bei Zimmertemperatur

Trennung des freien vom Antikörper gebundenen Cortisol:

erneut 1-stündige Rotation bei Zimmertemperatur nach

Zugabe eines Amberlitstreifens, der das freie Cortisol adsorbiert

Messung der Radioaktivität:

direkte Messung des gebundenen Cortisols nach Entfernung des Amberlitstreifens

Erstellung einer Eichkurve:

Folgende genau definierte Mengen unmarkiertes Cortisol werden in verschraubbare Gläschen (3,5 ml) zur Trockne eingeengt.

3 ng

6 ng

10 ng

20 ng

40 ng

3, 0 ml Lösung A zugeben, mit Antikörper inkubieren, freies Cortisol wird an Amberlit adsorbiert.

Die Eichkurve ergibt sich aus den gemessenen Impulsen.

Berechnung:

Bestimmung des Mittelwerts aus den Impulsen der doppelt angesetzten Extrakte: Mit Hilfe der Eichkurve ist die Cortisolkonzentration der Probe zu ermitteln. Der gefundene Wert entspricht dem Hormongehalt X von 0,1 ml Plasma. Die Umrechnungsformel für 100 ml Plasma lautet:

$$X \text{ ng}/0,1 \text{ ml} = \mu\text{g Cortisol}/100 \text{ ml}$$

Bestimmung von Gesamt-17-Ketosteroiden im Harn nach Zimmermann und Pontius:

Hydrolyse

10 ml Harn in einem Schliffröhrchen mit 1,0 ml konz. Salzsäure und 1,0 ml 10%ige Kupfersulfatlösung versetzen, 20 Minuten im Glyzerinbad zum Sieden erhitzen.

Extraktion und Reinigung

5 Minuten mit 20 ml Äther ausschütteln, Harnhydrolysat absaugen, einmal mit 20 ml Natronlauge und zweimal mit je 20 ml Wasser auswaschen.

Den Ätherextrakt über Natriumsulfat trocknen und in ein Reagenzglas filtrieren, aus dem das Lösungsmittel im 50° warmen Wasserbad abdampft.

Farbreaktion

Den Rückstand in 1,0 ml Äthanol lösen, mit 1,0 ml 2% m-Dinitrobenzol in 99% Äthanol und 1,0 ml 3 N Kalilauge versetzen und im Dunkeln bei 25°C bebrüten. Mit 4,0 ml Äther wird das Reaktionsgemisch extrahiert und die Absorption innerhalb von 20 Minuten im Photometer gegen den entsprechenden Leerwert bei 510 mμ gemessen. Die Konzentration der 17-KS in der Harnprobe läßt sich aus der maximalen Absorption gleichzeitig gemessener Standardkonzentrationen (50 und 100 μg Androsteron) ermitteln. (33)

Bestimmung von 17-Hydroxy-20,21-ketolen im Harn nach Silber und Porter:

Extraktion und Reinigung freier Steroide

10 ml Harn werden filtriert und 15 Sekunden mit 3 Vol Tetrachlorkohlenstoff geschüttelt. Hiervon werden 5 ml in einem mit Plastikstopfen versehenen Zentrifugenglas mit 25 ml Chloroform 20 - 30 Sekunden extrahiert. Den Chloroformextrakt wäscht man mit 2 ml 0,1 N Natronlauge durch 15 Sekunden Schütteln, Zentrifugieren und Abtrennen der wässrigen Phase aus und gibt zweimal je 10 ml des Chloroformextraktes in 2 Reagenzgläser.

Hydrolyse, Extraktion und Reinigung konjugierter Steroide

Bei pH 6,5 wird ein beliebiges Volumen filtrierten Harns zweimal durch 15 Sekunden dauerndes Schütteln mit je 3 Volumen Chloroform extrahiert, anschließend zentrifugiert und der organische Extrakt verworfen. 2,0 ml des gewaschenen Harns werden mit 250 E β-Glucuronidase pro ml Harn über Nacht (18 Stunden) bei 37°C inkubiert.

Es wird mit Wasser auf 5,0 ml verdünnt und mit 25 ml Chloroform extrahiert.

Farbreaktion

In die erste der je 10 ml enthaltenden Proben wird 1,0 ml Porter-Silber-reagenz, zur anderen 1,0 ml Leerreagenz hinzugefügt. Nach 20 - 30 Sekunden dauerndem Schütteln und anschließendem Zentrifugieren wird die Chloroformschicht mittels einer Injektionsnadel abgesaugt und die Säurelösung über Nacht bei Zimmertemperatur bebrütet. Die aus 5 - 20 µg Cortisol in 5 ml Wasser gemäß der obigen Vorschrift gewonnenen Standardlösungen werden in gleicher Weise behandelt. Bei 380, 410 und 440 mµ wird die Absorption der Chromogene gemessen und nach folgendem Faktor die maximale Absorption (nach Abzug der Absorption des Leerwertes) korrigiert:

$$\text{Abs.}_{410}^{\text{korr.}} = 2 \times \text{Abs.}_{410} - \text{Abs.}_{380} - \text{Abs.}_{440}$$

Aus der korrigierten Absorption der Standardlösung läßt sich die Konzentration vorhandener 17-OHCS leicht feststellen. (33)

E) EIGENE UNTERSUCHUNGEN: ERGEBNISSE AUS DEN
BADEVERSUCHEN

I) Ergebnisse der Gruppe 1

1) Proband 1

a) Badeversuch: Plasmacortisolbestimmung

		$\mu\text{g } \%$
1. Tag	9 Uhr	13,5
2. Tag	9 Uhr	13,0
3. Tag	vor Leerbäd 9 Uhr	12,1
3. Tag	unmittelbar nach Bad	10,1
3. Tag	1 Stunde nach Bad	11,0
4. Tag	Zwischentag 9 Uhr	9,5
5. Tag	vor Moorbad 9 Uhr	12,4
5. Tag	unmittelbar nach Moorbad	12,0
5. Tag	1 Stunde nach Moorbad	12,6
6. Tag	Nachtag 9 Uhr	12,7

b) Badeversuch: Bestimmung von 17-KS und 17-OHCS
aus dem 24-Stunden-Urin

	ml	17-KS mg/Tag	17-OHCS mg/Tag
1. Tag	1000	13,5	3,6
2. Tag	2000	10,8	3,9
3. Tag	2100	12,6	3,8
4. Tag	2600	10,1	2,4
5. Tag	3200	15,4	5,0
6. Tag	1200	6,5	2,3

c) ACTH-Test: Plasmacortisolbestimmung

	$\mu\text{g } \%$
unmittelbar vor ACTH-Inj.	12,5
30 Minuten nach ACTH-Inj.	25,3
60 Minuten nach ACTH-Inj.	20,4

2) Probandin 2

a) Badeversuch: Plasmacortisolbestimmung

	$\mu\text{g } \%$
1. Tag 9 Uhr	14,3
2. Tag 9 Uhr	13,9
3. Tag vor Bad 9 Uhr (Leerbäd)	8,1
3. Tag unmittelbar nach Bad	12,1
3. Tag 1 Stunde nach Bad	21,7
4. Tag Zwischentag 9 Uhr	11,5
5. Tag vor Moorbad 9 Uhr	14,5
5. Tag unmittelbar nach Moorbad	20,0
5. Tag 1 Stunde nach Moorbad	38,9
6. Tag Nachtag 9 Uhr	16,0

b) Badeversuch: Bestimmung von 17-KS und 17-OHCS
aus dem 24-Stunden-Urin

	ml	17-KS mg/Tag	17-OHCS mg/Tag
1. Tag	400	5,5	3,2
2. Tag	350	4,8	2,5
3. Tag	350	3,8	2,0
4. Tag	280	4,0	2,7
5. Tag	400	5,3	3,0
6. Tag	450	6,3	2,8

c) ACTH-Test: Plasmacortisolbestimmung

	$\mu\text{g } \%$
unmittelbar vor ACTH-Inj.	15,3
30 Minuten nach ACTH-Inj.	45,6
60 Minuten nach ACTH-Inj.	53,8

II. ----- Ergebnisse der Gruppe 2 -----

1) Proband 3

a) Badeversuch: Plasmacortisolbestimmung

	Leerbade	Moorbade
	$\mu\text{g } \%$	$\mu\text{g } \%$
unmittelbar vor Bade	11,8	9,2
unmittelbar nach Bade	-	7,6
30 Min. " "	9,2	9,1
60 Min. " "	16,6	8,4
90 Min. " "	14,4	6,3
120 Min. " "	17,5	5,9
150 Min. " "	10,4	9,4
180 Min. " "	8,8	6,4
210 Min. " "		6,4
240 Min. " "		8,9

b) ACTH-Test: Plasmacortisolbestimmung $\mu\text{g } \%$

unmittelbar vor ACTH-Inj.	10,5
30 Minuten nach ACTH-Inj.	21,5
60 Minuten nach ACTH-Inj.	21,3
90 Minuten nach ACTH-Inj.	21,8

2 Proband 4

a) Badeversuch: Plasmacortisolbestimmung

	Leerbad µg %	Moorbad µg %
unmittelbar vor Bad	8,2	10,3
unmittelbar nach Bad	11,9	9,1
30 Min. " "	8,1	6,8
60 Min. " "	11,8	13,6
90 Min. " "	11,8	12,6
120 Min. " "	12,2	10,2
150 Min. " "	11,0	6,1
180 Min. " "	13,5	6,6
210 Min. " "		6,3
240 Min. " "		7,6

b) ACTH-Test: Plasmacortisolbestimmung

	µg %
unmittelbar vor ACTH-Inj.	6,7
30 Minuten nach ACTH-Inj.	14,0
60 Minuten nach ACTH-Inj.	18,1
90 Minuten nach ACTH-Inj.	24,2

III. ----- Ergebnisse der Gruppe 3

1) Probandin 5

a) Badeversuch: Plasmacortisolbestimmung

	$\mu\text{g } \%$
unmittelbar vor Moorbad	15,1
unmittelbar nach "	20,1
1 Stunde " "	22,4
2 Stunden " "	12,0
3 Stunden " "	13,4
4 Stunden " "	11,0
5 Stunden " "	6,4
6 Stunden " "	3,2
7 Stunden " "	4,6

b) ACTH-Test: Plasmacortisolbestimmung

	$\mu\text{g } \%$
unmittelbar vor ACTH-Inj.	13,6
30 Minuten nach ACTH-Inj.	23,0
60 Minuten nach ACTH-Inj.	29,7
90 Minuten nach ACTH-Inj.	15,0

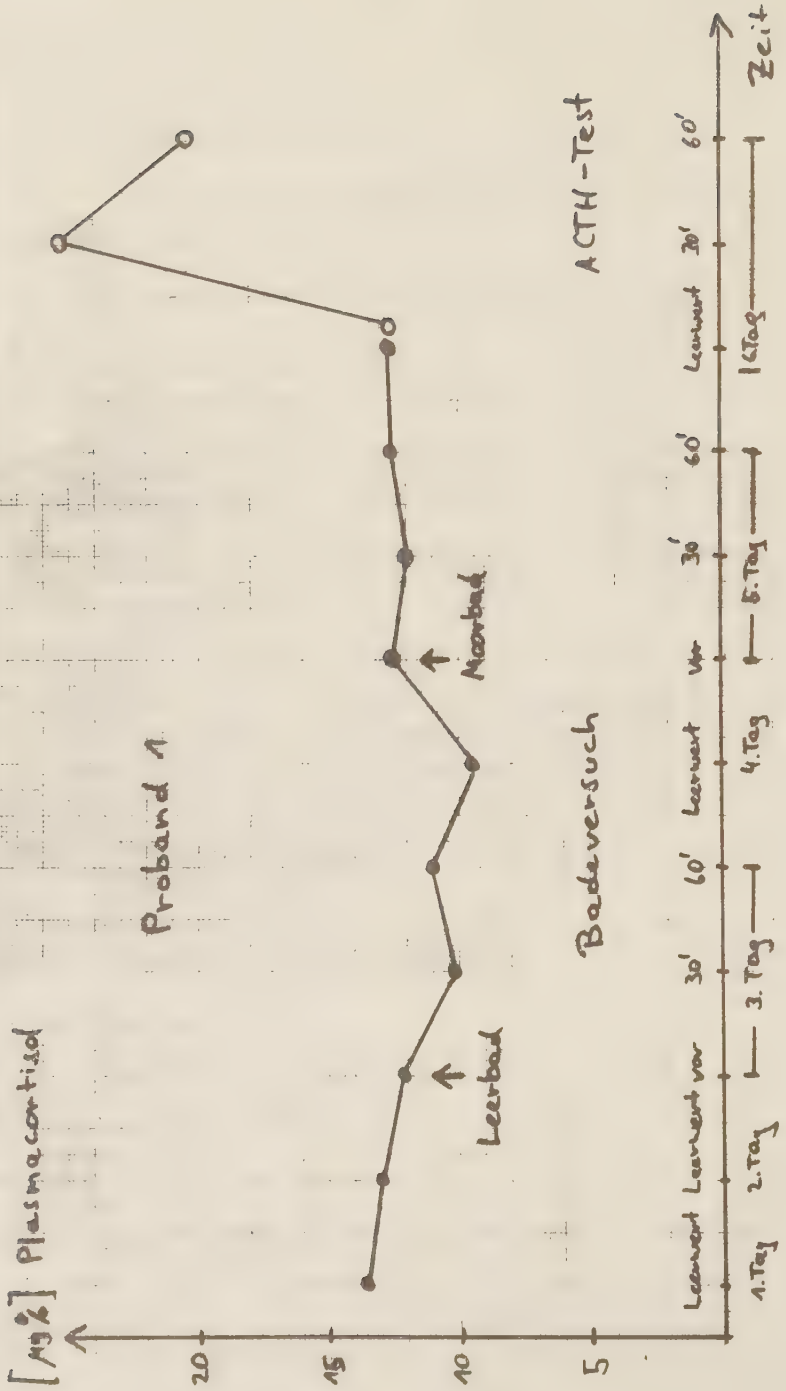
2) Probandin 6

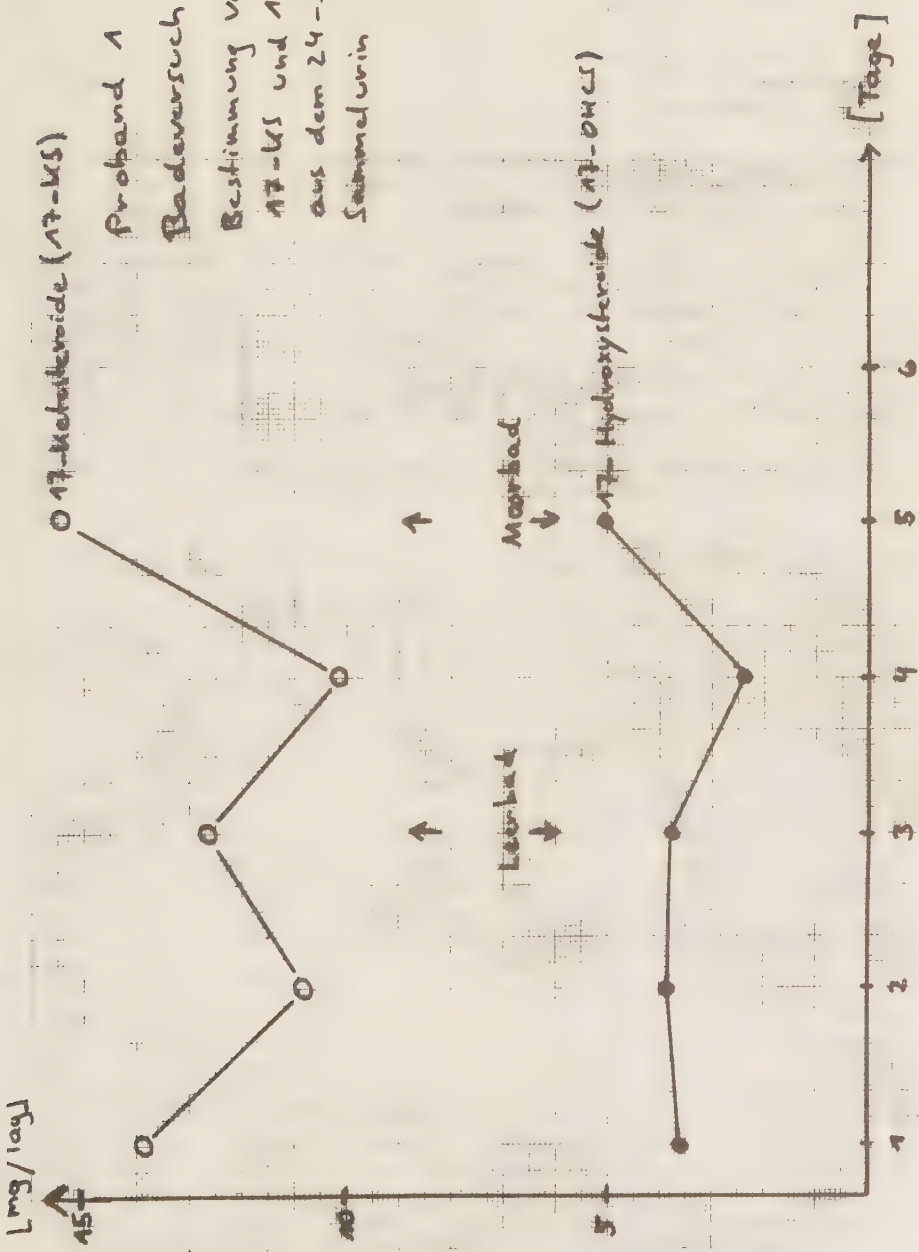
a) Badeversuch: Plasmacortisolbestimmung

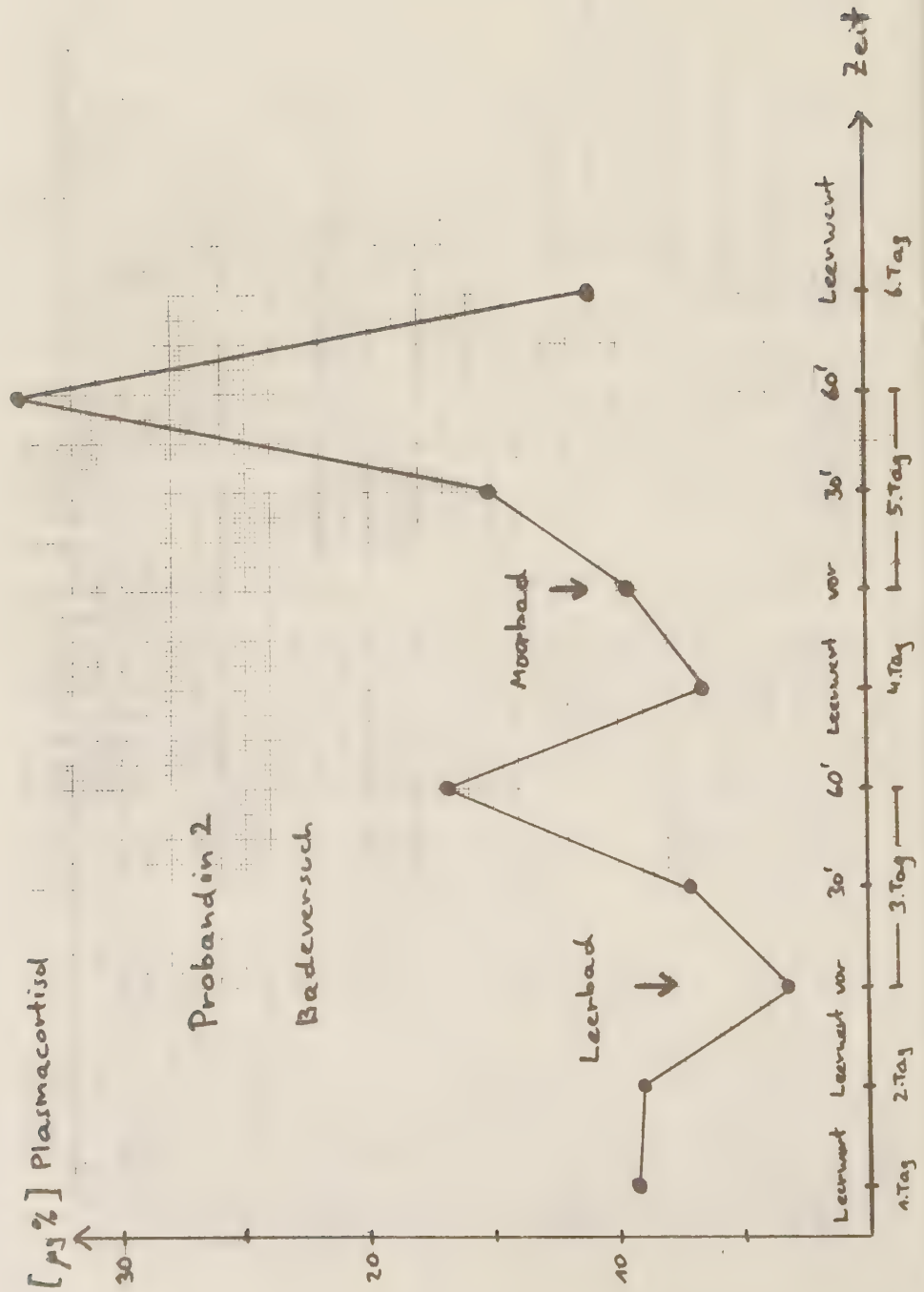
	$\mu\text{g } \%$
unmittelbar vor Moorbad	13,3
unmittelbar nach "	13,7
1 Stunde " "	11,6
2 Stunden " "	13,6
3 Stunden " "	12,0
4 Stunden " "	8,2
5 Stunden " "	19,5
6 Stunden " "	16,6
7 Stunden " "	16,6

b) ACTH-Test: Plasmacortisolbestimmung

	$\mu\text{g } \%$
unmittelbar vor ACTH-Inj.	23,7
30 Minuten nach ACTH-Inj.	26,7
60 Minuten nach ACTH-Inj.	31,8
90 Minuten nach ACTH-Inj.	24,7







Probandin 2

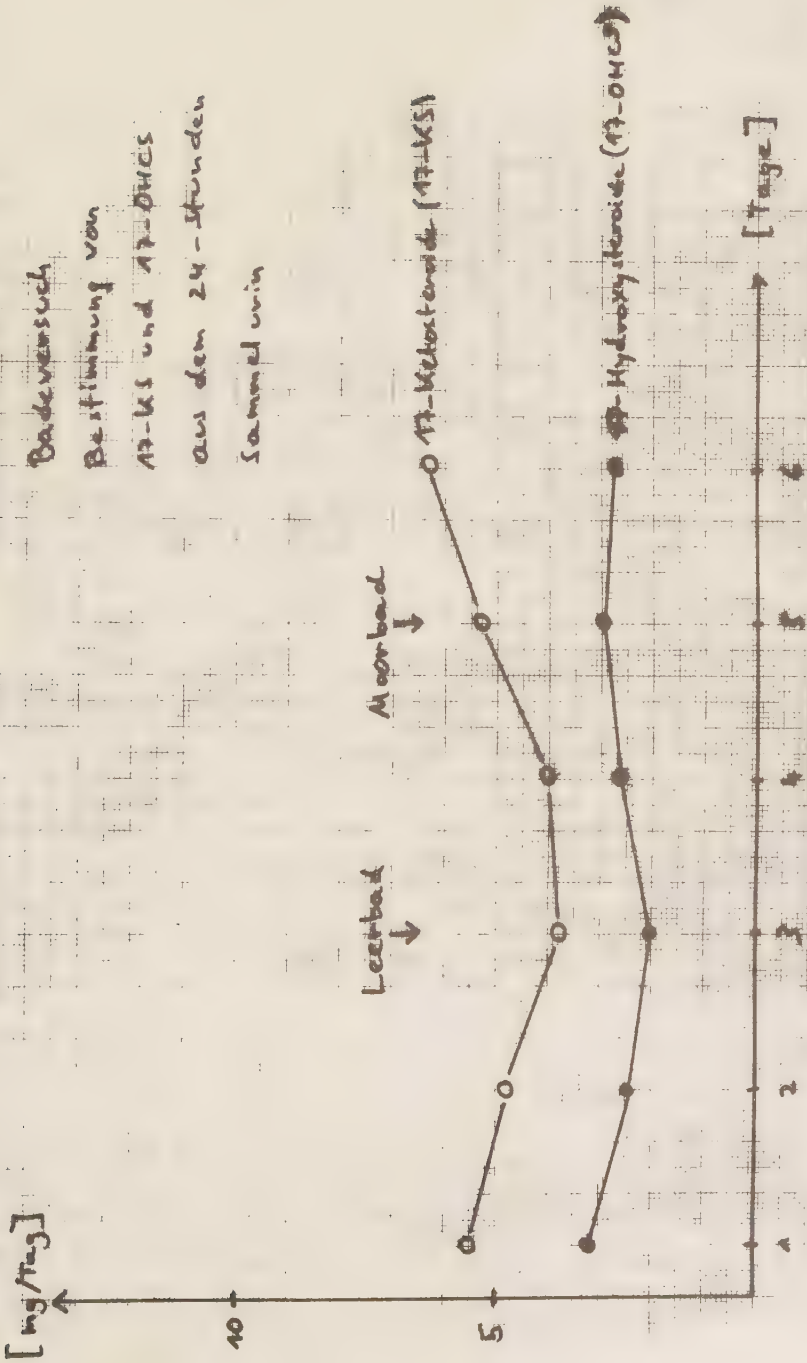
Badeversuch

Bestimmung von

17-KS und 17-OHCS

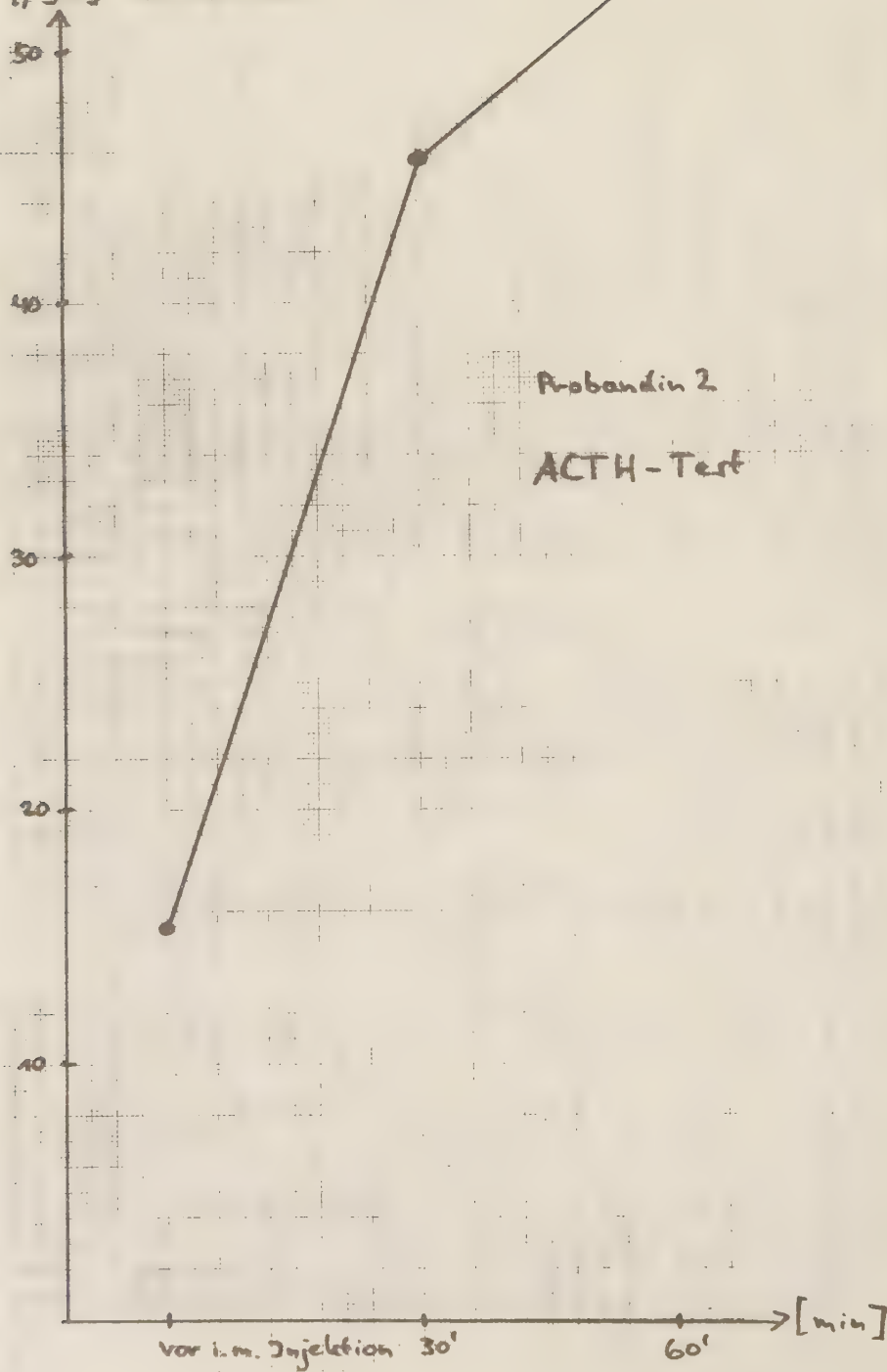
aus dem 24-Stunden

Sammelurin



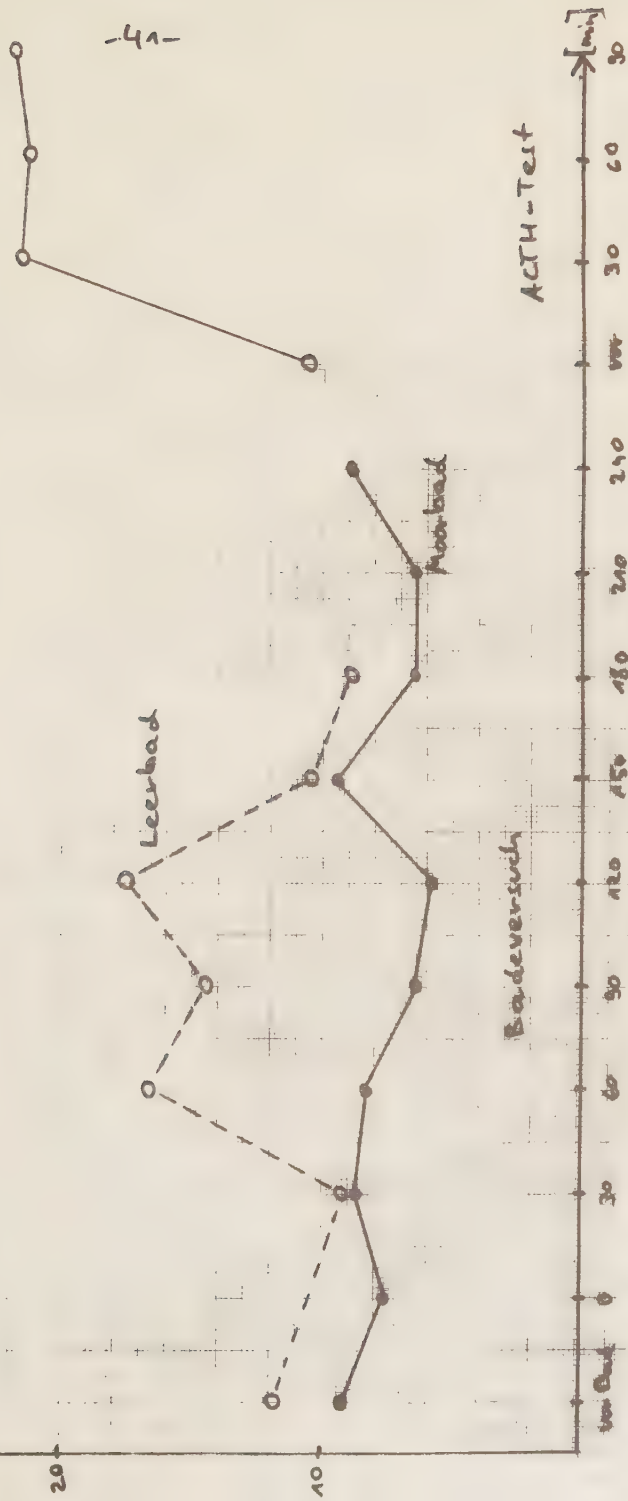
-40-

[$\mu\text{g}\%$] Plasmacortisol



[$\mu\text{g}\%$] Plasmacortisol

Proband 3



[µg%] Plasmacortisol

Proband 4

-42-

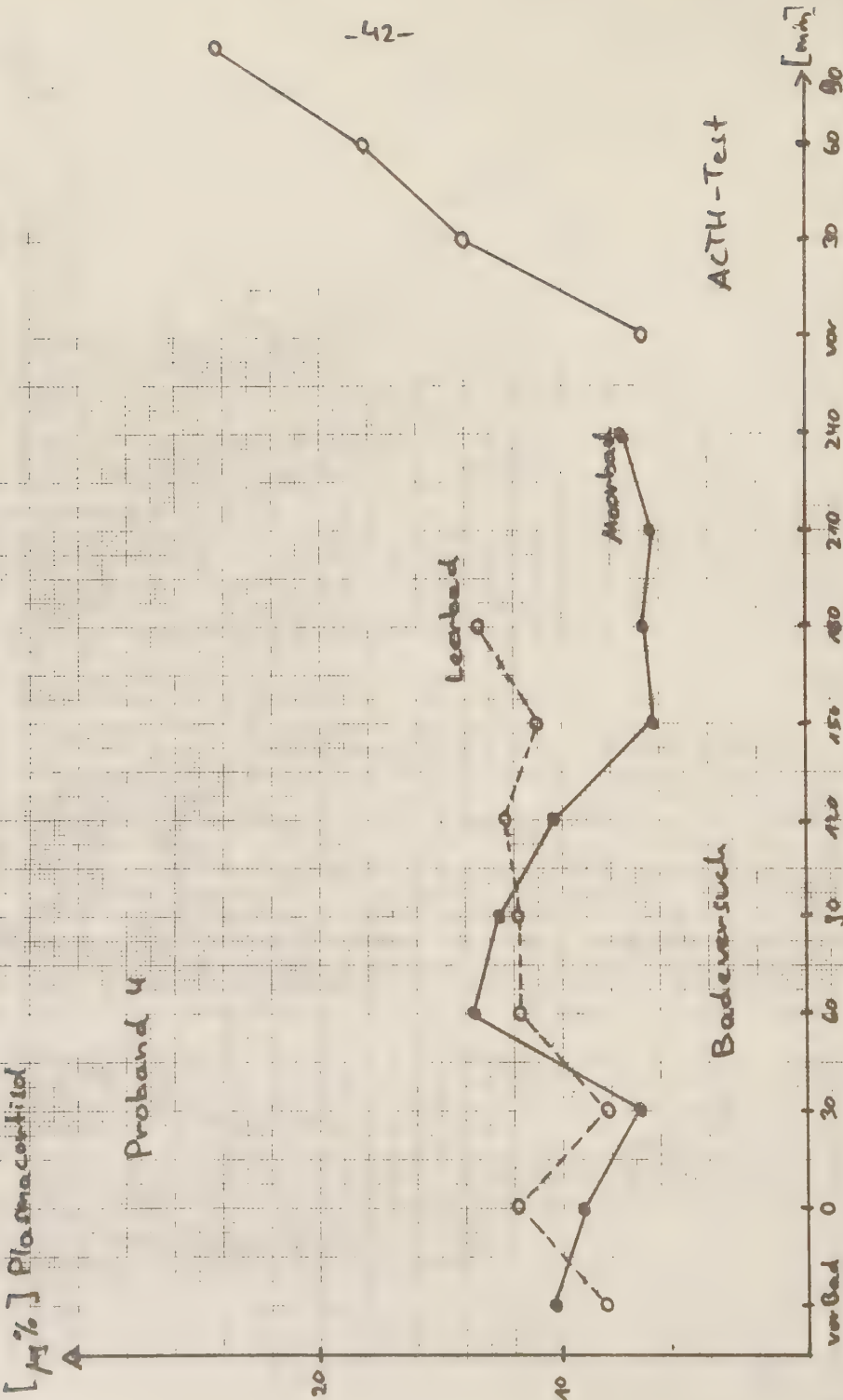
Badeversuch

ACTH-Test

vor Bad 0 30 60 90 120 150 180 210 240 vor 30 60 90 [min]

Leerbild

Maarbad



[µg%] Plasmacortisol

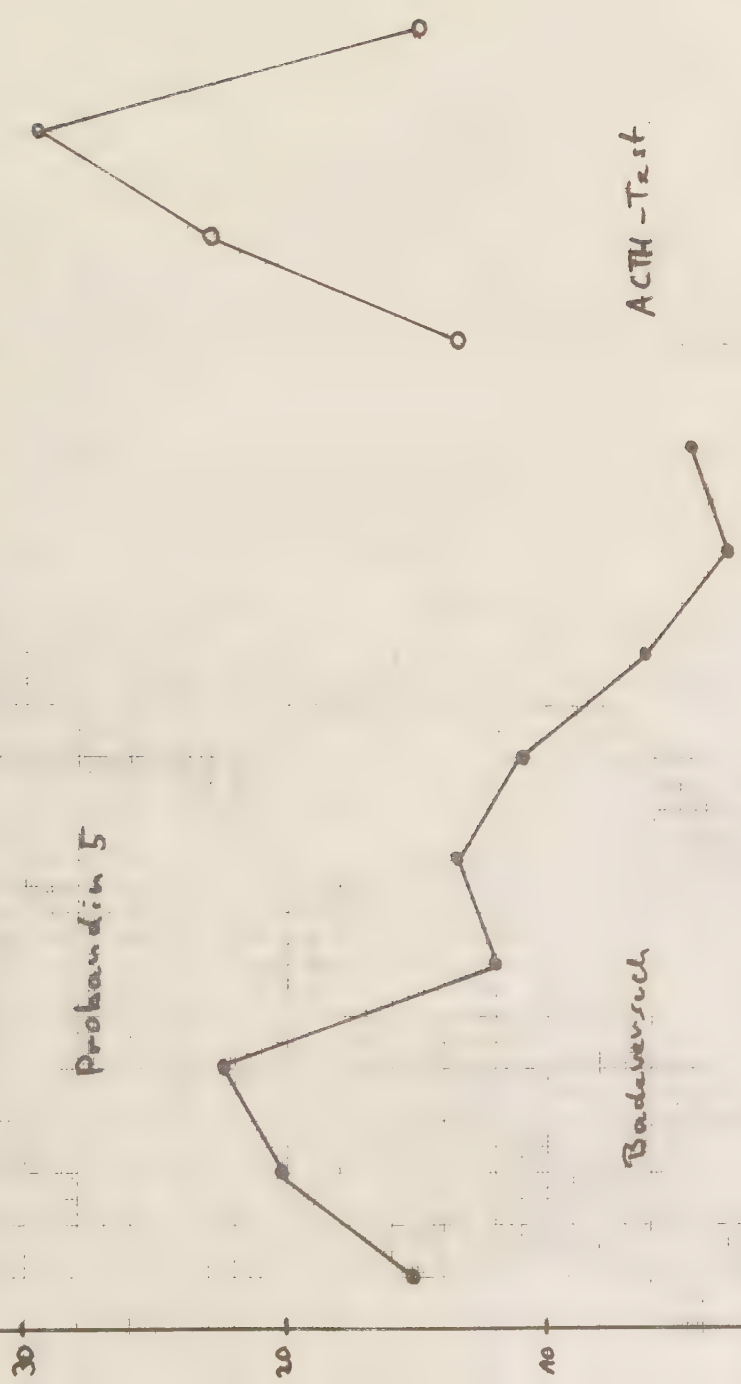
Probandin 5

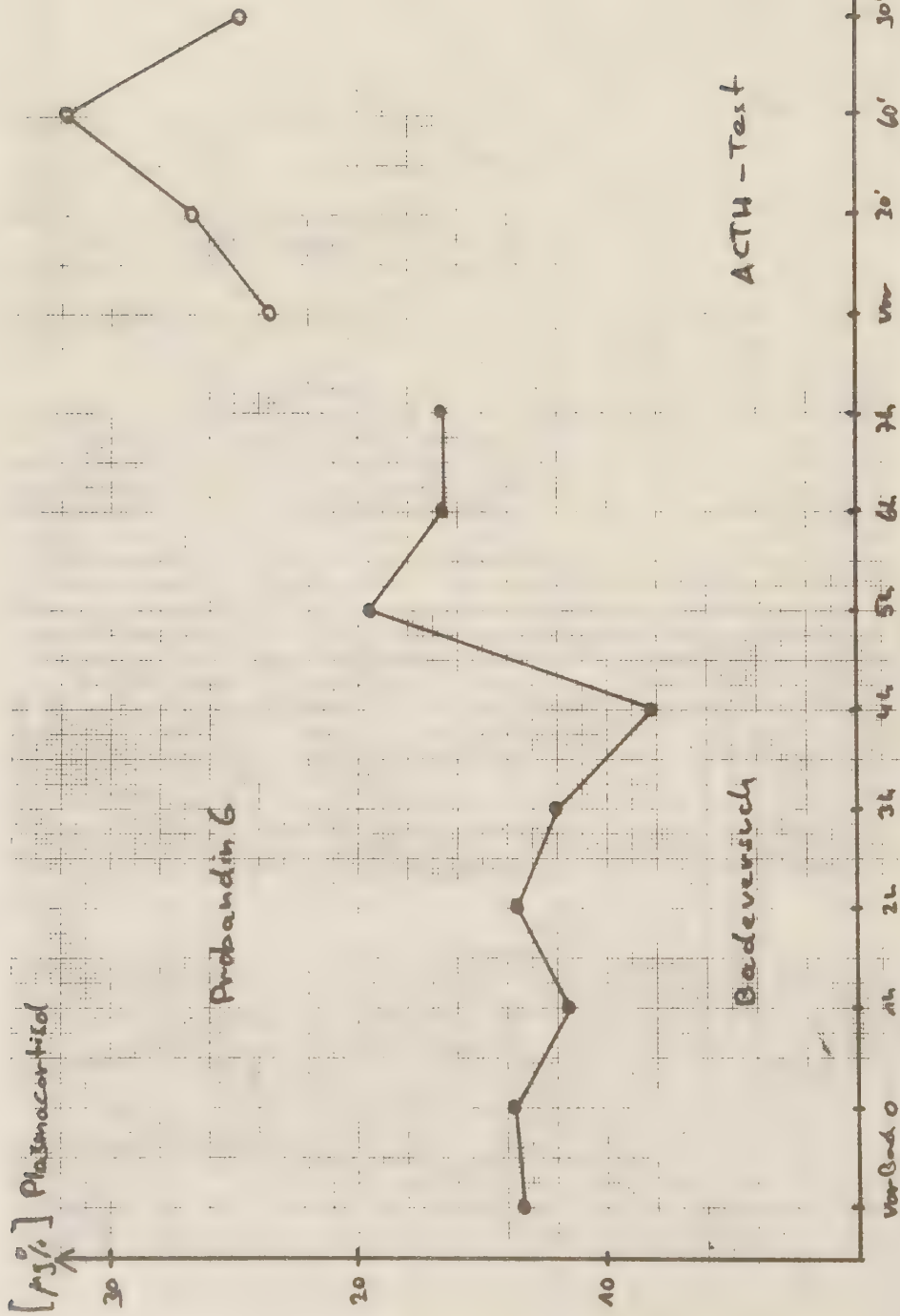
Badeversuch

ACTH-Test

-43-

Zeit
vor Bad 0 1h 2h 3h 4h 5h 6h 7h vor 30' 60' 90'





F) DISKUSSION

I. Begründung der Methodik

In den vorangegangenen Versuchen kam es darauf an, die Reaktionsbereitschaft des Hypophysen-NNR-Systems auf Bäder und hierzu im Vergleich auf ein synthetisches ACTH zu überprüfen.

Die Meßbarkeit der Ergebnisse wurde mit Hilfe des Plasma-cortisolspiegels und der oben beschriebenen, sehr empfindlichen radioimmunologischen Bestimmungsmethode erreicht.

Auf die bei Proband 1 und 2 zusätzlich vorgenommene Bestimmung von 17-KS und 17-OHCS im Harn war wegen zu geringer Signifikanz und Schwierigkeit in der praktischen Durchführung bei den weiteren Probanden verzichtet worden.

Vergleichbar wurden die Ergebnisse durch die Gegenüberstellung : Leerbad - Moorbad - synthetisches ACTH.

Die Versuche sind jederzeit dort wiederholbar, wo eine normale Badeeinrichtung zur Verfügung steht.

Die Einteilung der Probanden in drei verschiedene Behandlungsgruppen hatte den Vorteil, daß verschieden große Zeiträume erfaßt werden konnten.

Unser Bestreben war es, bei Gruppe 1 die eventuelle Stresswirkung über einen längeren Zeitraum von einer Woche und gleichzeitig kurzfristige Reaktionen der NNR (unmittelbar und 1 Stunde nach dem Bad) beobachten zu können. Wir hielten es auch für angebracht, die Urinwerte für 17-KS und 17-OHCS zu überprüfen. Dieses Vorgehen sicherte dann auch die aus den Blutproben gewonnenen Werte ab.

Bei Gruppe 2 kam es in der Hauptsache darauf an, kurzfristig auftretende Schwankungen zu erkennen, deshalb die kleinen Zeitintervalle von 30 Minuten. Die NMR ist in der Lage, auf einen Stress spontan mit erhöhter Ausschüttung von Plasmacortisol zu antworten. Auf synthetisches ACTH finden wir bereits nach einer 15 Minuten dauernden Infusion (Dosis 1,125 μg) eine deutliche Reizantwort (25). Den 30-Minuten-Abstand wählten wir auch bei allen Probanden für die ACTH-Tests. Gruppe 2 läßt sich also in der Hinsicht Bäder - ACTH am besten vergleichen.

Stündliche Blutabnahme über eine Zeit von 8 Stunden war bei der 3. Gruppe angezeigt. Es ergab sich so die Möglichkeit, den Einfluß des Moorbades auf die Circadianrhythmik des Plasmacortisols mit einzubeziehen. Auf Leerbäder wurde verzichtet.

II. ----- Besprechung der Versuchsergebnisse

1) Gruppe 1 Proband 1

Bei dem ersten Probanden der Gruppe 1 zeigt sich im Badeversuch eine zu Anfang abfallende und zu Ende wieder ungefähr auf das Ausgangsniveau ansteigende Tendenz des Plasmacortisolspiegels. Der absolut höchste Wert findet sich bei der Vorperiode mit 13,5 $\mu\text{g}\%$, der niedrigste am Zwischentag nach dem Leerbäd mit 9,5 $\mu\text{g}\%$. Vom 4. Tag zum 5. Tag (Moorbad) ist auch der größte Sprung (2,9 $\mu\text{g}\%$) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zu verzeichnen.

Betrachten wir nun die größten Intervalle nach dem Leerbäd und dem Moorbäd, so fällt auf, daß beide 1-Stunden-Werte, gegenüber dem unmittelbar nach dem Bad gewonnenen, ein wenig erhöht sind. Die abfallende circadiane Tendenz, die

um diese Tageszeit besteht, wird also zumindest gebremst. Der Abfall zeigt sich, wenn man den Wert vor dem Bad mit demjenigen unmittelbar danach vergleicht. Diese Tendenz kann jedoch kaum signifikant genannt werden und hängt auch nicht von der Medikation "Moorbad" ab, da sie beim Leerbad verstärkt auftritt.

Vergleicht man jetzt die Badeergebnisse mit dem ACTH-Test, so findet man trotz tageszeitlich gleichem Applikationszeitpunkt schon nach 30 Minuten eine Steigerung von 12,5 $\mu\text{g}\%$ auf 25,3 $\mu\text{g}\%$, mehr also als das Doppelte des Ausgangswerts und mit 12,8 $\mu\text{g}\%$ gegenüber 4,0 $\mu\text{g}\%$ auch mehr als das Dreifache des größten Intervalls (absolut höchster gegen absolut tiefster Wert) aus dem gesamten Badeversuch.

Bei der Paralleluntersuchung der Harnsterioide aus dem 24-Stunden-Sammelurin läßt sich eine steigende Tendenz nach den Bädern auch erkennen, wobei die 17-OHCS die wichtigeren Werte liefern, da bei den 17-KS auch die Abbauprodukte aus der nach Bädern erhöhten Sexualhormonproduktion ins Gewicht fallen (33). Am letzten Tag unterlief ein Urinsammelfehler; darum wurde dieser Wert nicht mit einbezogen. Insgesamt lassen auch die Urinwerte jegliche Signifikanz vermissen. Dies war zu erwarten, da die viel empfindlichere Plasmacortisolmethode ebenfalls keine bedeutenden Ergebnisse gezeigt hatte. Bekannt ist, daß die Mooringhaltsstoffe länger in der Haut verbleiben als das Bad andauert. So kann auch noch über eine relativ lange Zeit eine Nachresorption stattfinden. Die Urinuntersuchung diente somit zur 24-Stunden-Kontrolle der NNR-Aktivität und hätte eine erhöhte Cortisolproduktion außerhalb des durch Blutanalysen genau überschaubaren Zeitraums aufgedeckt.

2) Gruppe 1
Probandin 2

Probandin 2 lieferte das hervorstechendste Ergebnis aller Versuchsteilnehmer. Sie hatte vor Beginn der Versuche schon eine 2-wöchige Nulldiät hinter sich, die während der Versuche fortgesetzt wurde. Da das Endokrinum während einer solchen Kur auch die letzten Stoffwechselreserven mobilisieren muß, wird die erhöhte Reaktionsbereitschaft der Probandin erklärbar. Sie befand sich schon zu Beginn der Versuche in einer sympathisch aktiven Phase. Ihre Reaktion auf das Moorbad, auf das sie unmittelbar danach einen Kreislaufkollaps erlitt, war als typische Badereaktion (überschießende sympathische Aktivität) zu erklären.

Zu den Plasmacortisolwerten dieser Probandin ist folgendes festzustellen: Bei fallender Tendenz der Vorwerte ist ein erkennbarer Anstieg um 13,6 $\mu\text{g}\%$ schon nach dem Leerbad zu verzeichnen. Der Wert des Zwischentags und der Vorwert des Moorbadetags läßt sich mit den beiden Ausgangswerten vom ersten und zweiten Tag vergleichen. Unmittelbar nach dem Moorbad ist schon fast die größte Höhe des vorangegangenen Leerbadeversuches erreicht und eine Stunde nachher mit 38,9 $\mu\text{g}\%$ der höchste Wert aller Badeversuche überhaupt. Am darauffolgenden Tag liegt der Plasmacortisolspiegel wieder im Normbereich.

Der absolut niedrigste Wert von 8,1 $\mu\text{g}\%$ bewegt sich bei einem Normalleerwert von 13,0 $\mu\text{g}\%$ noch innerhalb der physiologischen Grenzen, während der höchste Wert (nach dem Moorbad) mit 38,9 $\mu\text{g}\%$ eine deutliche Reaktion im Sinne eines Stress darstellt. Diese gute Stressbarkeit der Probandin wird auch deutlich an den Intervallen nach den Bädern. Beim Leerbad sind es 13,6 $\mu\text{g}\%$, beim Moorbad 24,4 $\mu\text{g}\%$. Hier hat das Moorbad eine eindeutig größere Wirkung als "Stressor" gezeigt, jedoch mag der Kreislaufkollaps der

Patientin eine zusätzliche Rolle gespielt haben. So ist nicht eindeutig klar, ob es nur die chemische Wirkung des Moorbads war, die diesen Spitzenwert hervorbrachte; denn thermische Wirkung allein hatte auch schon einen deutlichen Anstieg des Cortisolspiegels verursacht.

Bei dem ACTH-Test war nachweislich nur die chemische bzw. physiologische Wirkung des Medikaments verantwortlich. Hier fehlten die thermische und die Kreislaufkomponente des Bades. Auch bei diesem Versuch zeigte die Probandin die stärkste Reaktion aller Versuchspersonen. Sie liegt mit $45,6 \mu\text{g}\%$ nach 30 Minuten (fast das dreifache des Ausgangswertes) auch weit über dem in der Literatur angegebenen Wert von $32,0 \mu\text{g}\%$ (48). Der Anstieg auf $53,8 \mu\text{g}\%$ nach 60 Minuten ist mit einem Intervall von $8,2 \mu\text{g}\%$ gegenüber dem 30-Minuten-Wert wiederum höher als normal.

Fasst man nun die Reaktionen der Probandin zusammen, so kann man sagen, daß sie auf jeden äußeren Reiz, gleich ob Bäder oder ACTH, übersensibel mit verstärkter Sekretion der NNR geantwortet hat. Es ist berechtigt, bei ihr von einer übergroßen Empfindlichkeit zu sprechen, weil auf sie als einzige aller Probanden schon die Bäder als Stressursache wirkten. Dieser eigentlich gewünschte Stress konnte bei den anderen jedoch nur mit Hilfe von ACTH hervorgerufen werden, während sie auch beim ACTH-Test weit über der Norm reagierte. Die Harnanalyse brachte bei Probandin 2, trotz oben beschriebener starker Erhöhung des Plasmacortisolspiegels, keine nennenswerten Ergebnisse. Nachresorption von Moorbadestoffen aus der Haut hatte auch bei ihr keinen besonderen Einfluß auf die NNR-Sekretion, so daß in der Folge diese Untersuchungen nicht mehr gemacht wurden.

3) Gruppe 2
Proband 3

Die Versuchsgruppe 2 sollte in der Hauptsache den Vergleich der Wirkungen von Leerbad und Moorbad zeigen. Die kurzen Zeitintervalle von 30 Minuten ermöglichten den direkten Vergleich zwischen den ACTH-Tests und den Bädern.

Proband 3 zeigte auf das Leerbad zunächst einen Abfall des Plasmacortisols, das dann aber 60 Minuten nach dem Bad deutlich anstieg (um 7,4 $\mu\text{g}\%$) und nach 120 Minuten mit 17,5 $\mu\text{g}\%$ seinen Höhepunkt erreichte. Danach erfolgte dann ein ebenso deutliches Absinken auf 3,0 $\mu\text{g}\%$ unter den Ausgangswert. Der größte Anstieg war nach 60 Minuten erfolgt, der größte Abfall nach 120 Minuten. Anders verhielten sich die Werte nach dem Moorbad. Sie blieben alle, bis auf den 150-Minuten-Wert, unter dem Ausgangswert von 9,2 $\mu\text{g}\%$ und oszillierten zwischen 5,9 und 9,4 $\mu\text{g}\%$. Insgesamt verhalten sich die Plasmacortisolwerte von Leerbad und Moorbad genau gegenläufig. Es findet also bei diesem Probanden eindeutig keine erhöhte NNR-Tätigkeit nach dem Moorbad statt. Die leichte Stimulierung nach dem Leerbad kann wegen des zu geringen Intervalls zwischen Leerwert und dem Maximum (weniger als das Doppelte) nur mit Einschränkung als Stress bezeichnet werden.

Die Bezeichnung Stress trifft jedoch auf den ACTH-Test zu, wo wir nach 30 Minuten eine Steigerung des Cortisols auf mehr als das Doppelte des Vorwerts finden. Es erfolgte hierauf keine weitere Stimulierung, wie es bei 4 anderen Probanden der Fall war. Die Reaktionsbereitschaft dieses Probanden auf ACTH ist ziemlich gering. Deshalb verwundert es, warum gerade er eine stärkere Reaktion auf das Leerbad zeigte als auf das Moorbad. Der Verdacht erhärtete sich, daß es bei erhöhter Cortisolproduktion nach Bädern keine so große Rolle spielt, ob ein Moorbadezusatz verabreicht wird

oder nicht, sondern, daß zusätzlich noch andere, eventuell auch psychische Faktoren notwendig sind, um kurzfristig eine Stressreaktion herbeizuführen.

4) Gruppe 2
 Proband 4

Proband 4 zeigte auf beide Bäder eine gegenüber dem Leerwert nicht signifikante Reaktion. Will man einen Vergleich zu Proband 3 ziehen, so sieht man trotz Absinkens unmittelbar nachher eine deutliche Spitze beim Moorbad, während auf das Leerbad die Cortisolwerte gering oberhalb des Leerwerts oszillieren. Bei Proband 4 liegt eine genau entgegengesetzte Reaktion zu Proband 3 vor, er reagierte auf das Moorbad stärker als auf das Leerbad. Es fällt weiterhin auf, daß auch bei Proband 4 der stärkste Anstieg des Plasmacortisols 30 Minuten nach dem Bad beginnt und nach 60 Minuten den Höhepunkt erreicht hat. Die Werte sinken hierauf wieder auf das Niveau des 30-Minuten-Wertes ab und bleiben konstant niedrig.

Ausgehend von einem sehr niedrigen Vorwert reagierte Proband 4 auf ACTH mit kontinuierlichem Anstieg von 6,4 auf 24,2 $\mu\text{g}\%$. Dies zeigt signifikant seine Stressbarkeit und schließt eine eingeschränkte NNR-Funktion aus.

5) Gruppe 3
 Probandin 5

Bei Gruppe 3 sollte weniger die Wirkung von Leerbad, Moorbad und ACTH verglichen werden, sondern es kam in der Hauptsache darauf an, den Einfluß des einmaligen Moorbades auf die Circadianrhythmik zu untersuchen. Die Zeitabstände der Plasmacortisolbestimmungen wurden deshalb auf 1 Stunde

festgesetzt und ein Zeitraum von 7 Stunden erfaßt.

Probandin 5 war die zweite, die mit einem spontanen Anstieg auf das Moorbad antwortete. Das Maximum ist dann, wie bei Proband 2 und 4, nach einer Stunde erreicht. Die Werte sinken hierauf kontinuierlich ab, bis auf $4,6 \mu\text{g}\%$ nach 7 Stunden. Die Steigerung um $7,3 \mu\text{g}\%$ reicht jedoch nicht über das Doppelte des Leerwerts hinaus. Es kann also auch hier, trotz sichtbarer und spontaner Steigerung, nicht von Stress gesprochen werden. Beeinflussung der circadianen Rhythmik ist bei dieser Probandin auf Grund der abfallenden Werte auszuschließen.

Auf synthetisches ACTH reagierte sie ebenso spontan, jedoch erheblich stärker als auf das Bad. Das Intervall von $16,1 \mu\text{g}\%$ nach 60 Minuten ist eindeutig als Stress zu bezeichnen. Wie im Badeversuch reagiert die Probandin auch hier mit einem schnellen Abfall des Cortisols, das mit $15,0 \mu\text{g}\%$ wieder fast so tief liegt wie der Ausgangswert von $13,6 \mu\text{g}\%$.

6) Gruppe 3
 Probandin 6

In den ersten vier Stunden nach dem Moorbad zeigte sich Probandin 6 völlig unbeeinflusst. Sie reagierte in dieser Zeit mit einem Absinken der Cortisolwerte um $5,0 \mu\text{g}\%$ gegenüber dem Vorwert von $13,3 \mu\text{g}\%$. Nach fünf Stunden setzt dann plötzlich ein starker Anstieg ein, der mehr als das Doppelte des 4-Stunden-Wertes erreicht und mit $19,5 \mu\text{g}\%$ das Maximum des Versuchs bei Probandin 6 darstellt. 6- und 7-Stunden-Wert liegen mit $16,6 \mu\text{g}\%$ immer noch um $3,3 \mu\text{g}\%$ höher als der Leerwert und dies trotz circadianbedingter abfallender Tendenz.

Im ACTH-Test reagierte die Probandin als einzige nicht mit Stress. Sie befindet sich mit 23,7 $\mu\text{g}\%$ schon von vornherein auf einem, selbst für die morgendliche Tageszeit, überhöhten Niveau. Ein weiterer Anstieg als um 8,1 $\mu\text{g}\%$ scheint der Probandin nicht möglich zu sein. Mit 31,8 $\mu\text{g}\%$ liegt sie an der oberen Norm der Stimulierbarkeit der NNR.

Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu demjenigen von Probandin 5, die spontane Reaktionen sowohl auf das Bad, als auch auf ACTH zeigte. Der verspätete Anstieg des Plasmacortisols im Badeversuch läßt bei Probandin 6 an eine Nachresorption von Moorinhaltsstoffen aus der Haut denken. Diese Reaktion ist nicht durch die Circadianrhythmik zu erklären, denn zu diesem Zeitpunkt befinden sich die Cortisolwerte normalerweise auf einem sehr niedrigen Stand. Der psychische Einfluß scheint bei ihr im Vordergrund zu stehen, da sie den Versuch nach ca. 5 Stunden als unangenehm empfindet und über Kopfschmerzen und Ermüdungserscheinungen klagt. Es ist nicht anzunehmen, daß der schwache Reiz, verursacht durch eventuelle Nachresorption, stärker ist als der unmittelbare Badereiz, auf den immerhin 4 Probanden nach höchstens einer Stunde mit Werten von 3,6 - 24,4 $\mu\text{g}\%$ reagierten. Auch der relativ hohe Morgenwert vor dem ACTH-Test könnte mit starker seelischer Belastung erklärt werden.

7) Abschließende Zusammenfassung der Diskussion

Nur eine extrem empfindliche und auch mit ACTH extrem stressbare Versuchsperson reagierte stärker auf das Moorbade als auf das Leerbade. Aber auch hier ist nicht sicher, ob (bei Berücksichtigung von thermischer und Kreislaufrkomponente) allein die chemische Wirkung des Moorbades für dessen vermehrte Stresswirkung verantwortlich ist. Vielmehr ist anzunehmen, daß der von der psychischen Belastung ausgehende

Stress zu den vorliegenden Zahlenschwankungen und den sich zum Teil widersprechenden Ergebnissen geführt hat. Bei Proband 3 liegt ein eindeutig gegenteiliges Resultat zu Probandin 1 vor. Er antwortete auf das Leerbäd fast im Sinne einer Stressreaktion, beim Moorbäd oszillierten die Werte nur gering um den Ausgangswert.

Auffallend bei der Reaktion auf Bäder war, sofern man überhaupt einen Anstieg des Plasmacortisols verzeichnen kann, daß in zwei Fällen schon eine sofortige Antwort erfolgt und in drei weiteren Fällen dieser Anstieg nach vorherigem Absinken um 30 Minuten verspätet einsetzt. Insgesamt konnte gezeigt werden, wenn überhaupt eine Reaktion auf das Bad erfolgt, diese nach ca. einer Stunde ihr Maximum erreicht hat. Ein Einfluß der Circadianrhythmik auf die Ergebnisse der Moorbäder konnte nicht festgestellt werden. Später erfolgende Stimulierung auf Grund von Nachresorption und damit einhergehende Beeinflussung der Circadianrhythmik kann infolge sich widersprechender Werte (in der letzten Versuchsreihe) nicht bestätigt werden.

Die Untersuchung, ob es sich bei den vorliegenden Ergebnissen um zwei verschiedene Reaktionstypen handelt und welche Faktoren überhaupt notwendig sind, um eine spontane oder um 30 Minuten verzögert einsetzende NNR-Reaktion auf Bäder hervorzurufen, würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Sicher ist indes, daß eine NNR-Antwort auf Bäder stattfinden kann, es spielt jedoch keine Rolle, ob ein Moorbadezusatz verwendet wird oder nicht.

Im Vergleich zur Reaktion auf synthetisches ACTH kann nur in einem Fall von einer klaren Wirkung des Moorbades gesprochen werden. In den anderen Fällen ist nur für ACTH eine eindeutige Stimulierung des Hypophysen-NNR-Systems

festzustellen. Weitere parallele Wirkungen von ACTH und Bädern waren bei diesem Versuchsaufbau nicht zu beobachten. Wesentlich für die NNR-Antwort ist außerdem die Reaktionsbereitschaft des Probanden; die ursächlichen Faktoren hierfür sind jedoch noch nicht geklärt.

G) ZUSAMMENFASSUNG

Nach einem kurzen Überblick zur Geschichte der Balneologie wurde die allgemeine und spezielle Bäderwirkung besprochen. Im Vordergrund standen physikalische und endokrine Einflüsse, vor allem der Moorbäder, worauf eine Betrachtung von perkutaner Resorption, mesenchymalem Stoffwechsel und Veränderungen der Bindegewebsgrundsubstanz unter Bädereinfluß folgte.

Ausgehend vom physiologischen Regelkreis des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems wurde im nächsten Teil die Bedeutung von synthetischem ACTH hervorgehoben.

In den anschließenden praktischen Versuchen sollte die Wirkung von einmaligen Bäderreizen auf die Nebennierenrinde mit derjenigen von synthetischem ACTH verglichen werden. Die Ergebnisse stützen sich vor allem auf radioimmunologische Plasmacortisolbestimmungen. Es fand sich nach jeweils einer Stunde eine Reizantwort, die aber für Bäder in Bezug auf ACTH nicht signifikant war.

Ein therapeutischer Ausblick wäre die Kombination des milden Bäderreizes mit gleichzeitiger ACTH-Applikation.

H) LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Bartelheimer, E.W., Perkutane Schwefelaufnahme und
Doering, P., Evers, A., Ausscheidung im Harn, untersucht
Hartmann, F. an einem H_2S^{35} markierten
Poliwoda, H.: natürlichen Sulfidquellwasser.
Naturwiss. 44, 66 , 1957

- 2) Beisel, W.R., Cortisol transport and
Di Raimondo, V.C., disappearance .
Forsham, P.H.: Ann.intern.Med. 60, 641, 1964

- 3) Buddecke, E.: Polysaccharide und Polysaccharid-
 sulfate des Bindegewebes. In:
 D-Glucose und verwandte Verbindun-
 gen in Medizin und Biologie.
 F. Enke Verlag, Stuttgart, 1966

- 4) Bush, J.E.: The physiochemical state of
 cortisol in blood.
 Ciba Found.Coll.Endocr. 11,
 263, 1957

- 5) Carter, M.E.: Pituitary-Adrenal Response to
 Surgical Stress in Patients
 Receiving Corticotrophin Treatment.
 Lancet 1/I, 328, 1970

- 6) Daughaday, W.H.: Binding of corticosteroids by
 plasma proteins. IV.The electro-
 phoretic demonstration of corti-
 costeroid binding globulin.
 J.clin.Invest. 37, 519, 1958

- 7) Dirnagl, K., Die Sulfatresorption durch die Haut
Drexel, H.; aus hochkonzentrierten Sulfat-
Quentin, K.E.: wässern.
 Z.f.angew.Bäder- u. Klimaheilk.
 2, 243, 1955

- 8) Birnagl, K.,
Drexel, H.: Bilanzuntersuchungen zum
Transport von Wasser und in
Wasser gelösten Mineralstoffen
durch die Haut.
Pflügers Arch., 272, 84, 1960
- 9) Espiner, E.A.: Urinary cortisol excretion in
stress situations and in
patients with Cushing's syndrome.
Endokr. 35, 29, 1966
- 10) Felber, J.P.,
Aubert, M.L.: Study on the specificity of anti-
sera used für the radioimmuno
logical determination of ACTH.
Measurement of the circadian
rhythm of plasma ACTH.
In: Protein and polypeptid
hormones, hsg. v. Margoulies,
M. Excerpta Med. Found.,
Amsterdam, 1968
- 11) Fellingner, K.: Stress und Bäderwirkung.
Wiener med. Wschr. 104, 227, 1954
- 12) Finch, S.C.,
Crockett jr., C.L.,
Ross, J.F.,
Bayles, T.B.: Hematologic changes with ACTH
and cortisone therapy of
rheumatoid arthritis.
Blood 6, 1034, 1951
- 13) Gillich, K.H.,
Hartmann, F.: Untersuchungen über die
Resorption radioaktiven Schwefels
aus Schwefelschlambädern.
Arch.f.physik.Therapie, 535, 1960
- 14) Giordano, M: Z.angew.Bäder- u. Klimaheilk. 10,
511-520, 1963

- 15) Günther, R.,
Halberg, F.,
Knapp, E.:
Veränderungen des Tagesrhythmus
(Circadianrhythmus) bei
chronisch Rheumakranken und ihre
Beeinflussung durch Balneo-
therapie.
Z.f.Physik.Med., 2, 1971, 180-197
- 16) Hannemann, H.R.:
Steroidtherapie mit ACTH oder
Corticoiden.
Med.Klin., 69, 513, 1974
- 17) Haus, E.:
Wiener Klin.Wschr. 65, 9, 1953
- 18) Haus, E., u.
Inama, K.:
Endokrine Faktoren der Bade-
reaktion bei "Rheumatikern".
Z.f.Rheumaforschg., 17, 13-20,
1958
- 19) Hentschel, H.
Hentschel, R.:
Von der historischen Badereise
zur modernen kurörtlichen
Therapie.
Pharm.Z. 17, 646, 1973
- 20) Hiller, E.:
Dtsch.Med.Wschr. 77, 856, 1952
- 21) Jenny, M.:
Effets cliniques et méta-
boliques d'un nouveau polypeptide
a` action adrénocorticotrope
(tetracosapeptide).
Schw.med.Wschr. 93, 771, 1963
- 22) Jordan, H.:
Grundriß der Balneologie und
Balneobioklimatologie,
Edition Leipzig, 1964
- 23) Kaiser, H.:
25 Jahre Cortison: Was bleibt?
Scripta medica merck, 6, 1973

- 24) Krieger, D.T., Allen, W., Rizzo, F., Krieger, H.P.: Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. J.clin.Endocr. 32, 266, 1971
- 25) Landon et al.: Adrenocorticotrophic effects of a synthetic polypeptide (β^{1-24} -corticotropin) in man. J.clin.Endocr. 24, 1206, 1964
- 26) Lee, T.H.: On the structure of human corticotropin (adrenocorticotrophic hormone). J.biol.Chem., 236, 2970, 1961
- 27) Lemmens, H.A.J.: Over Hyaluronidase. Centrale Drukkerij N.V., Nijmegen, 1957
- 28) Lerner, A.B.: Isolation of a homogeneous melanocyte stimulating hormone from hog pituitary glands. J.Amer.chem.Soc., 77, 1066, 1955
- 29) Marcuse, J.: Der Rheumatismus, sein Wesen und seine Bekämpfung. Verlag d.Aerztl.Rundschau, München, 1905
- 30) Mathies, H.: Die Hyaluronidasehemmung als therapeutischer Effekt der Rheumatismusbehandlung. Fortschr.d.Med., 74/2, 35, 1956
- 31) Mathies, H.: Hyaluronidasehemmung durch Moor. Med.Mschr., 12, 685, 1958

- 32) Meyer, K.: Mukopolysaccharide und das Bindegewebe.
In: I. Bindegewebe und rheumatoide Arthritis.
Verhandlungen d.Dtsch.Gesellsch. f. Rheumatologie, 2, 5-9, 1972
D.Steinkopff Verlag, Darmstadt,
- 33) Oertel, G.W.: Chemische Bestimmung von Steroiden im menschlichen Harn.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1964
- 34) Peterson, R.E.;
Wyngaarden, J.B.,
Guerra, S.C.,
Brodie, B.B.,
Bunim, J.J.: The physiological disposition and metabolic fate of hydrocortisone .
J.clin.Invest., 34, 1779, 1955
- 35) Raith, L.: Einführung in radioimmunologische Methoden.
Verlag Kern und Birner,
Frankfurt/Main, 1974
- 36) Reichel, H.: Bäder und Klimabehandlung rheumatischer Krankheiten.
"Der Rheumatismus", 19, 43f
- 37) Retiene, K.,
Espinoza, A.,
Marx, K.H.,
Pfeiffer, E.F.: Über das Verhalten von ACTH und Cortisol im Blut von Normalen und Kranken mit primärer und sekundärer Störung der Nebennierenrindenfunktion. I. Nachweis der vermehrten ACTH-Sekretion bei Morbus Chshing.
Klin.Wschr. 43, 205, 1965

- 38) Sayers, G.: Effect of adrenotropic hormone on ascorbic acid and cholesterol content of the adrenal. Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.), 55, 238, 1344
- 39) Schliephake, E., Smets, R.: Moortherapie. Münch.med.Wschr. 97, 56, 1955
- 40) Schoen, Böni, Miehleke: Klinik der rheumatischen Erkrankungen. Springer-Verlag, Berlin, 1970
- 41) Scholtz, H.G.: Schwefelbäder. Physik.Med.u.Rehabilitation, 6, Juni 1966
- 42) Schteingart, D.E., Gregerman, R.I., Conn, J.W.: A comparison of the characteristics of increased adrenocortical function in obesity and in Cushing's syndrome. Metabolism, 12, 718, 1963
- 43) Schuler, W.: Zur Pharmakologie eines ACTH-wirksamen, vollsynthetischen Polypeptids, des β^{1-24} -Corticotropins, Ciba 30920-Ba, Synacthen. Schweiz.med.Wschr., 93, 1027, 1963
- 44) Schweikert, H.U., Schweikert, A.R., Werning, G., Vetter, W., Stiel, D.: Biochemie, Physiologie und klinische Anwendung des Cortisols und der Corticoide. Schweiz.Apoth.Z. 109, 111, 1971
- 45) Schwyzer, R.: Total synthesis of adrenocorticotropic hormone. Nature 199, 172, 1963

- 46) Smith, P.E.: Hypophysectomy and replacement therapy in the rat.
Amer.J.Anat., 45, 205, 1930
- 47) Vorträge auf dem IV. Internationalen Kongreß für Endokrinologie.
Washington, D.C., 18-23.6.1972,
Bericht in Selecta 35, 3116-3120,
27.8.1973
- 48) Weber, Ch. Über den Synacthen-Kurztest.
Praxis 27, 861, 1969
- 49) Wood, J.B.: A Rapid Test of Adrenocortical Function.
The Lancet 1/I, 243, 1965

LEBENS LAUF

Am 20.10.1948 wurde ich in Stuttgart geboren. Mein Vater, der aus gesundheitlichen Gründen seinen früheren Gärtnerberuf aufgeben mußte, arbeitet jetzt als Bibliotheksangestellter. Meine Mutter war bis zu meinem dritten Lebensjahr als Hebamme und Säuglingsschwester berufstätig.

In Ingelheim am Rhein kam ich 1955 in die Volksschule, wo ich am dortigen Gymnasium 1967 mein Abitur ablegte. Anschließend nahm ich in Mainz das Studium der Volkswirtschaft auf, wechselte im Sommer-Semester 1968 nach Münster ins Studienfach Biologie und begann im Sommer-Semester 1970 in München mit dem Medizinstudium. Hier an der Ludwig-Maximilians-Universität legte ich im Sommer-Semester 1972 meine ärztliche Vorprüfung ab. Das Staatsexamen bestand ich im August 1976 und bin zur Zeit als Medizinalassistent auf dem Gebiet der Inneren Medizin tätig.

Für die Überlassung des Themas gilt mein herzlicher Dank
Herrn Professor Dr. K. Stuhlfauth.

Herrn Professor Dr. W. Seitz spreche ich für die Übernahme
des Koreferats meinen Dank aus.

Vielen Dank Herrn Privat-Dozent Dr. L. Raith für die
freundliche Unterstützung bei den chemischen Bestimmungen.

Herrn Dr. E. Andraschko danke ich für seine Hilfe bei der
Literaturbeschaffung.

